Industria y
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-141956- -00015-0000
Fecha: 2014-03-20 15:03:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 327

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-060439- -00000-0000
Fecha: 2014-03-20 15:03:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 327

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN DIVISIONAL

21. **EXPEDIENTE No. 09-141.956**

54. **TITULO: ANTICUERPOS PARA IL-6 Y USO DE ÉSTOS**

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL **C07K 16/24**

71. **SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

DOMICILIO: New Jersey, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**

22. **BOGOTÁ, D.C.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-141956- -00015-0000
Fecha: 2014-03-20 15:03:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 327

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-060439- -00000-0000
Fecha: 2014-03-20 15:03:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 327

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIRECCIÓN DE NUEVA CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FU

1. Identificación del Tramite

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídic ☒

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Nombre o denominación / Nombre o razón social Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	Route 206 and Province Line Road, Princeton,	New Jersey 08540,

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ — Apellidos y Nombre
C.C. 22.468.787 — Documento de identificación
147463 CSJ — Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
notificaciones@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

P-2390

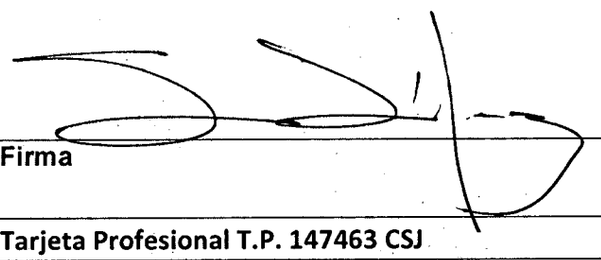
4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente **09-141.956** De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No. **Fecha**

6. Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ	
Nombre y apellidos	**Firma**
C.C. 22.468.787	**Tarjeta Profesional T.P. 147463 CSJ**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2	**DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**			
	Solicitud Internacional No.	**PCT/US2008/064432**	**Fecha**	**21 de Mayo de 2008**
	Publicación Internacional No.	**WO 2008/144763 A2**	**Fecha**	**27 de Noviembre de 2008**

3 **TÍTULO DE LA INVENCIÓN** (200 caracteres o espacios máximos)

ANTICUERPOS PARA IL-6 Y USO DE ÉSTOS

4 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07K 16/24**

5 **SOLICITANTE (S)** ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			

6 **DATOS DEL SOLICITANTE**

DIRECCIÓN: **Route 206 and Province Line Road, Princeton,**

No. TELÉFONO:

CIUDAD: **New Jersey 08540,**

LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **Estados Unidos de América**

PAÍS DE RESIDENCIA: **Estados Unidos de América**

7 **INVENTOR (ES)** **VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA**

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 **DATOS INVENTOR (ES)**

DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ	**SILVANA MARIA**	**C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ**

DIRECCIÓN	**Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**	No. TELÉFONO	**6181088**
CIUDAD	**Bogotá, D.C.**	CORREO ELECTRÓNICO	**notificaciones@clarkemodet.com.co.**
PAÍS	**Colombia**		

10 **DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Estados Unidos de América	**US**	**60/924.550**	**2007/05/21**

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-018314 //	Fecha 17/02/2014

16	FIRMA DEL APODERADO :

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 32
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 25
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 6
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
18.

ANEXOS

INVENTORES

1.) **GARCIA-MARTINEZ, Leon**
(4926 214th Street, S.E., Woodinville, Washington 98072, Estados Unidos de América);

2.) **JENSEN, Anne, Elisabeth, Carvalho**
(12401 Marine View Drive, Edmonds, Washington 98026, Estados Unidos de América);

3.) **OLSON, Katie**
(6700 EN 182nd Street, #D207, Kenmore, Washington 98028, Estados Unidos de América);

4.) **DUTZAR, Ben**
(2422 Dexter Avenue N., #103, Seattle, Washington 98109, Estados Unidos de América);

5.) **OJALA, Ethan**
(2529 200th Place, S.W., Lynnwood, Washington 98036, Estados Unidos de América).

6.) **LATHAM, John**
(2409 10th Avenue, Seattle, Washington 98119, Estados Unidos de América);

7.) **KOVACEVICH, Brian**
(13916 233rd Street, SE, Snohomish, Washington 98296, Estados Unidos de América);

8.) **SMITH, Jeffrey T.L.**
(9907 156th Place, EN, Redmond, Washington 98052, Estados Unidos de América).

ANTICUERPOS PARA IL-6 Y USO DE ÉSTOS

Esta solicitud reivindica la prioridad para la solicitud de patente provisional U.S. No. 60/924,550, radicada el 21 de mayo de 2007, la divulgación de la cual se incorpora en este documento en su totalidad por referencia

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN.

Campo de la invención

[0001] Esta invención se relaciona con anticuerpos y fragmentos de éstos que tienen especificidad enlazante para IL-6. La invención también se refiere a métodos de tamizado para enfermedades y desordenes asociados con IL-6, y métodos para prevenir o tratar enfermedades o desordenes asociados con IL-6 mediante la administración de dichos anticuerpos o fragmentos de éstos.

Descripción del arte relacionado

[0002] La interleuquina-6 (de aquí en adelante IL-6) (también conocida como interferon-β2; factor de diferenciación de células-B; factor-2 estimulador de células-B; factor estimulador del hepatocito; factor de crecimiento de hibridoma; y factor de crecimiento de plasmacitoma) es una citoquina multifuncional involucrada en numerosos procesos biológicos tales como la regulación de la respuesta inflamatoria aguda, la modulación de respuestas inmunes específicas que incluyen la diferenciación de células B y células T, el metabolismo de los huesos, trombopoyesis, proliferación epidérmica, menstruación, diferenciación de células neuronales, neuroprotección, envejecimiento, cáncer, y la reacción inflamatoria que ocurre en la enfermedad de Alzheimer. *Ver* A. Papassotiropoulos, et al, Neurobiology of Aging, 22:863-871 (2001).

[0003] La IL-6 es un miembro de la familia de las citoquinas que promueven respuestas celulares a través de un complejo receptor que consiste de por lo menos una subunidad de la glicoproteína gp130 que transduce la señal y el receptor IL-6 ("IL-6R") (también conocido como gp80). El IL-6R también puede estar presente en una forma soluble ("sIL-6R"). La IL-6 se une al IL-6R, lo que luego dimeriza el receptor gp130 que que transduce la señal. *Ver* Jones, S A, J. Immunology, 175:3463-3468 (2005).

[0004] En humanos, el gen que codifica para IL-6 se organiza en cinco exones y cuatro intrones, y los mapas para el brazo corto del cromosoma 7 en 7p21. La traducción del RNA IL-6 y el proceso pos-traduccional conduce a la formación de una proteína de 21 a 28 kDa con 184 aminoácidos en su forma madura. *Ver.* A. Papassotiropoulos, et al, Neurobiology of Aging, 22:863-871 (2001).

[0005] Como se expone con mayor detalle más adelante, se cree que la IL-6 tiene un papel en el desarrollo de muchas de enfermedades y desordenes, que incluyen pero no se limitan a fatiga, caquexia, enfermedades autoinmunes, enfermedades del sistema esquelético, cáncer, enfermedades del corazón, obesidad, diabetes, asma, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple. Debido a la participación percibida de la IL-6 in una amplia variedad de enfermedades y desordenes, persiste la necesidad en el arte de composiciones y métodos útiles para prevenir y tratar enfermedades asociadas con IL-6, así como también métodos de tamizado para identificar pacientes que tienen enfermedades o desordenes asociados con IL-6. Las composiciones anti-IL-6 particularmente preferidas son aquellas que tienen reacciones adversas mínimas o que las minimizan cuando se administran al paciente. Las composiciones o los métodos que reducen o inhiben enfermedades o desordenes asociados con IL-6 son benéficas para el paciente que las necesita.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0006] La presente invención se dirige a anticuerpos específicos y fragmentos de éstos que tienen especificidad enlazante para IL-6, en particular a anticuerpos que tienen especificidad epitópica específica y/o propiedades funcionales. Una implementación de la invención abarca anticuerpos humanizados y fragmentos de estos capaces de enlazar la IL-6 y/o al complejo IL-6/IL-6R. Estos anticuerpos se pueden unir IL-6 soluble o a la superficie de las células que expresan IL-6. También, estos anticuerpos pueden inhibir la formación o los efectos biológicos de uno o más de IL-6, complejos IL-6/IL-6R, complejos IL-6/IL-6R/gp130 y/o multímeros de IL-6/IL-6R/gp130.

[0007] Otra implementación de esta invención se relaciona con los anticuerpos descritos en este documento, que comprenden las secuencias de los polipéptidos de VH, VL y CDR aquí descritas, y los polinucleótidos que los codifican. En implementaciones más específicas de la invención estos anticuerpos bloquearán la activación de gp130 y/o poseen afinidades enlazantes (Kds) menores de 50 picomolar y/o valores Koff menores que o iguales a 10^{-4} S^{-1}.

[0008] En otra implementación de la invención estos anticuerpos y las versiones humanizadas se derivarán de células inmunes de conejo (linfocitos B) y se pueden seleccionar con base en su homología (identidad de secuencia) con las secuencias de la línea de germen humano. Estos anticuerpos pueden requerir mínima o ninguna modificación de la secuencia, facilitando así la retención de las las propiedades funcionales después de la humanización.

[0009] En otra implementación de la invención los anticuerpos objeto se pueden seleccionar con base en su actividad en ensayos funcionales tales como ensayos de proliferación de T1165 conducidos por IL-6, ensayos de producción de

haptoglobina HepG2 simulada por IL-6, y similares. Otra implementación se dirige a fragmentos de anticuerpos anti-IL-6 que abarcan polipéptidos VH, VL y CDR, e.g., derivados de células inmunes de conejo y los polinucleótidos que los codifican, así como también el uso de de estos fragmentos de anticuerpos y los polinucleótidos que los codifican en la creación de anticuerpos novedosos y composiciones de polipéptidos capaces de reconocer IL-6 y/o complejos IL-6/IL-6R o complejos IL-6/IL-6R/gp130 y/o multímeros de éstos.

[0010] La invención también contempla conjugados de anticuerpos anti-IL-6 y fragmentos enlazantes de estos conjugados para una o más mitades funcionales o detectables. La invención también contempla métodos para hacer dichos anticuerpos humanizados anti-IL-6 o complejos anti-IL-6/IL-6R y fragmentos enlazantes de estos. En una implementación, los fragmentos enlazantes incluyen, pero no se limitan a, fragmentos Fab, Fab', F(ab')2, Fv y scFv .

[0011] Las implementaciones de la invención se relacionan con el uso de anticuerpos anti-IL-6 para diagnóstico, evaluación y tratamiento de enfermedades y desordenes asociados con IL-6 o la expresión aberrante de ésta. La invención también contempla el uso de fragmentos de anticuerpos anti-IL-6 para diagnóstico, evaluación y tratamiento de enfermedades y desordenes asociados con IL-6 o la expresión aberrante de ésta. Los usos preferidos de los anticuerpos objeto esta en el tratamiento y prevención de la fatiga asociada al cáncer, y/o caquexia y artritis reumatoide.

[0012] Otras implementaciones de la invención se relacionan con la producción de anticuerpos anti-IL-6 en células huésped recombinantes, preferiblemente levaduras diploides tales como Pichia diploide y otras cepas de levaduras.

BREVE DESCRIPCIÓN DE VARIAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

[0013] La FIG. 1 muestra que una variedad de epítopes única fue reconocida por la colección de anticuerpos anti-IL-6 preparada mediante el protocolo de selección de anticuerpo. La variabilidad epitope se confirmó por estudios de competición de enlazamiento para anticuerpo-IL-6 (ForteBio Octet).

[0014] La FIG. 2 muestra alineamientos de las secuencias liviana y pesada variables entre secuencias liviana y pesada variables de anticuerpo de conejo y secuencias homólogas humanas y las secuencias humanizadas finales. Las regiones marco se identifican como FR1-FR4. La complementariedad que determina regiones se identifican como CDR1-CDR3. Los residuos de aminoácidos están numerados como se muestra. Las secuencias iniciales de conejo se llaman RbtVL y RbtVH para la secuencia variable liviana y pesada respectivamente. Tres de las secuencias de anticuerpo de la línea germinal humana, más similares que abarcan desde el marco 1 a través del extremo del marco 3, se alinean por debajo de las secuencias de conejo. La secuencia humana que se considera la más similar a la secuencia de conejo se muestra primero. En este ejemplo aquellas secuencias más similares son L12A para la cadena liviana y 3-64-04 para la cadena pesada. Las secuencias humanas CDR3 no se muestran. La secuencia marco 4 humana más cercana se alinea por debajo de la secuencia marco 4 de conejo. La vertical interrumpida indica un residuo en donde el residuo del conejo es idéntico a uno o más de los residuos humanos en la misma posición. Los residuos en negrilla indican que el residuo humano en esta posición es idéntico al residuo del conejo en la misma posición. Las secuencias humanizadas finales se llaman VLh y VHh para las secuencias liviana y pesada variables respectivamente. Los residuos subrayados indican que el residuo es el mismo que el residuo del conejo en esa posición pero diferente de los residuos humanos en esa posición en las tres secuencias humanas alineadas.

[0015] La FIG. 3 demuestra la alta correlación entre la IgG producida y la especificidad del antígeno para un protocolo IL-6 ejemplar. 9 de 11 pozos mostraron correlación específica de la IgG con el reconocimiento del antígeno.

[0016] La FIG. 4 proporciona la curva dosis respuesta de α-2-macroglobulina (A2M) para el anticuerpo Ab1 administrado vía intravenosa en diferentes dosis una hora después de una dosis de 100 µg/kg s.c. de IL-6 humana.

[0017] La FIG. 5 proporciona datos de supervivencia para los grupos de progresión de los anticuerpos Ab1 versus grupos de control.

[0018] La FIG. 6 proporciona datos adicionales de supervivencia para los grupos de regresión del anticuerpo Ab1 versus grupos de control.

[0019] La FIG. 7 proporciona datos de supervivencia para IgG humana policlonal a 10 mg/kg i.v. cada tres días (tamaño del tumor 270-320 mg) versus anticuerpo Ab1 a 10 mg/kg i.v. cada tres días (tamaño de tumor 270-320mg).

[0020] La FIG. 8 proporciona datos de supervivencia para IgG humana policlonal a 10 mg/kg i.v. cada tres días (tamaño del tumor 400-527 mg) versus anticuerpo Ab1 a 10 mg/kg i.v. cada tres días (tamaño del tumor 400-527 mg).

[0021] La FIG. 9 proporciona un perfil farmacocinético del anticuerpo Ab1. Los niveles en plasma del anticuerpo Ab1 se cuantificaron mediante la captura de antígeno ELISA. Esta proteína muestra una vida media, entre 12 y 17 días, consistente con otros anticuerpos humanizados integrales.

[0022] Las FIGS. 10 A-D proporcionan datos de enlazamiento para anticuerpos Ab4, Ab3, Ab8 y Ab2, respectivamente. La FIG. 10 E proporciona datos de enlazamiento para anticuerpos Ab1, Ab6 y Ab7.

[0023] La FIG. 11 resume los datos de enlazamiento de las FIGS. 10 A-E en forma tabulada.

[0024] La FIG. 12 presenta las secuencias de los péptidos de 15 aminoácidos usados en el experimento de correlación de péptido del Ejemplo 14.

[0025] La FIG. 13 presenta los resultados de las manchas (blots) preparadas en el Ejemplo 14.

[0026] La FIG. 14 presenta los resultados de las manchas (blots) preparadas en el Ejemplo 14.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS IMPLEMENTACIONES PREFERIDAS

Definiciones

[0027] Se entenderá que esta invención no se limita a la metodología particular, protocolos, líneas celulares, especies o géneros de animales, y reactivos descritos, tales pueden variar. También se entenderá que la terminología usada en este documento es para el propósito de describir implementaciones particulares solamente, y no tienen la intención de limitar el alcance de la presente invención la cual estará limitada solamente por las reivindicaciones anexas.

[0028] Como se utiliza en este documento las formas singulares "un, una", "y", "el, la," incluyen los plurales referentes a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "una célula" incluye una

pluralidad de dichas células y la referencia a "la proteína" incluye la referencia a una o más proteínas y equivalentes de éstas conocidas por aquellos versados en el arte, etc. Todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado según lo entendido comúnmente por alguien de ordinario versado en el arte al que pertenece esta invención a menos que se indique claramente otra cosa.

[0029] ***Interleuquina-6 (IL-6)***: Como aquí se utiliza, la interleuquina-6 (IL-6) abarca no solamente la secuencia de los los siguientes 212 aminoácidos disponible en el GenBank Protein con el No de acceso NP—000591:

MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAEPAPVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSS
ERIDKQIRYILDGISALRKETCNKSNMCESSKEALAENNLNLPKMAEKDG
CFQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYLQNRFESSEEQARAVQMSTKVL
IQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLLTKLQAQNQWLQDMTTHLILRSFKE
FLQSSLRALRQM, (SEQ ID NO: 1), sino también cualquier forma pre-pro, pro- y formas maduras de esta secuencia de aminoácido IL-6, así como también mutantes y variantes incluyendo variantes alélicas de esta secuencia.

[0030] ***Especies de levaduras competentes para el apareamiento***: En la presente invención esto esto abarca ampliamente cualquier levadura diploide o tetraploide que pueda crecer en un cultivo. Tales especies de levaduras pueden existir en forma haploide, diploide o tetraploide. Las células de una ploidía dada pueden, bajo condiciones apropiadas, proliferar un número indefinido de generaciones en esta forma. Las células diploides también pueden esporular para formar células haploides. El apareamiento secuencial puede producir cepas tetraploides a través de otros apareamientos o por fusión de cepas diploides. En la presente invención las células de levaduras diploides o poliploides se producen preferiblemente por apareamiento o fusión de esferoplastos.

[0031] En una implementación de la invención, la levadura competente para el apareamiento es un miembro de la familia Saccharomycetaceae, que incluye los géneros *Arxiozyma; Ascobotryozyma; Citeromyces; Debaryomyces; Dekkera; Eremothecium; Issatchenkia; Kazachstania; Kluyveromyces; Kodamaea; Lodderomyces; Pachysolen; Pichia; Saccharomyces; Saturnispora; Tetrapisispora*; *Torulaspora; Williopsis;* y *Zygosaccharomyces. Otros tipos de levadura potencialmente útiles en la invención incluyen Yarrowia, Rhodosporidium, Candida, Hansenula, Filobasium, Filobasidellla, Sporidiobolus, Bullera, Leucosporidium* y *Filobasidella*.

[0032] En otra implementación preferida de la invención, la levadura competente para el apareamiento es un miembro del género *Pichia*. En otra implementación preferida de la invención, la levadura competente para el apareamiento del género *Pichia* es una de las siguientes especies: *Pichia pastoris, Pichia methanolica, y Hansenula polymorpha (Pichia angusta)*. En una implementación particularmente preferida de la invención, la levadura competente para el apareamiento del género *Pichia* es la especie *Pichia pastoris*.

[0033] ***Célula de levadura haploide***: Una célula que tiene una copia única de cada gen de su complemento genómico (cromosómico) normal.

[0034] ***Célula de levadura poliploide***: Una célula que tiene más de una copia de su complemento genómico (cromosómico) normal.

[0035] ***Célula de levadura diploide:*** Una célula que tiene dos copias (alelos) de esencialmente cada gen de su complemento genómico normal, formado típicamente por los procesos de fusión (apareamiento) de dos células haploides.

[0036] ***Célula de levadura tetraploide:*** Una célula que tiene cuatro copias (alelos) de esencialmente cada gen de su complemento genómico normal,

formado típicamente por los procesos de fusión (apareamiento) de dos células haploides. Las tetraploides pueden llevar dos, tres, cuatro o más casetes de expresión. Tales tetraploides se pueden obtener en *S. cerevisiae* por apareamiento selectivo homocigótico heterotálico a/a y diploides alfa/alfa en *Pichia* por apareamiento secuencial de haploides para obtener diploides auxotróficos. Por ejemplo, un haploide [met his] se puede aparear con un haploide [ade his] para obtener el diploide [his]; y un haploide [met arg] se puede aparear con el haploide [ade arg] para obtener el diploide [arg]; luego el diploide [his] × el diploide [arg] para obtener un tetraploide prototrófico. Se entenderá por aquellos versados en el arte que la referencia a los beneficios y usos de las células diploides también puede aplicar a las células tetraploides.

[0037] ***Apareamiento de levaduras***: El proceso mediante el cual dos células de levadura haploides se funden naturalmente para formar una célula de levadura diploide.

[0038] ***Meiosis***: El proceso por el cual una célula de levadura diploide se somete a división reductora para formar cuatro productos de la espora haploide. Cada espora puede luego germinar y formar una línea celular haploide que crece vegetativamente.

[0039] ***Marcador seleccionable:*** Un marcador seleccionable es un gen o fragmento de gen que confiere un fenotipo de crecimiento (características de crecimiento físico) sobre una célula que recibe ese gen como, por ejemplo a través de un evento de transformación. El marcador seleccionable permite que la célula sobreviva y crezca en un medio de crecimiento selectivo bajo condiciones en las que las células que no reciben ese gen marcador seleccionable no pueden crecer. Los genes marcadores seleccionables generalmente son de varios tipos, incluyendo genes marcadores seleccionables positivos tales como un gen que confiere a la célula resistencia a un antibiótico u otro medicamento, temperatura

cuando dos mutantes ts se cruzan o un mutante ts se transforma; genes marcadores seleccionables negativos tal como un gen biosintético que confiere a la célula la habilidad para crecer en un medio sin un nutriente específico necesario para todas las células que no tienen este gen biosintético o un gen biosintético mutagenizado, que confiere a una célula la inhabilidad para crecer mediante células que no tienen el gen tipo salvaje; y los similares. Marcaderos adecuados incluyen pero no están limitados a: ZEO; G418; LYS3; MET1; MET3a; ADE1; ADE3; URA3; y similares.

[0040] ***Vector de expresión***: Estos vectores de DNA contienen elementos que facilitan la manipulación para la expresión de una proteína foránea dentro de la célula huésped blanco. Convenientemente, la manipulación de secuencias y la producción de DNA para transformación se hace primero en un huésped bacteriano, e.g. E. coli, y los vectores generalmente incluirán secuencias para facilitar tales manipulaciones, incluyendo un origen bacteriano de replicación y un marcador apropiado de selección bacteriana. Los marcadores de selección codifican proteínas necesarias para la supervivencia o crecimiento de células huésped transformadas en un medio de cultivo selectivo. Las células huésped no transformadas con el vector que contiene el gen de selección no sobreviven en el medio de cultivo. Los genes de selección típicos codifican proteínas que (a) confieren resistencia a antibióticos u otras toxinas, (b) complementan deficiencias auxotróficas, o (c) suplementan nutrientes críticos no disponibles a partir del medio complejo. Vectores ejemplares y métodos para la transformación de levaduras se describen, por ejemplo, en Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T. (2000). Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

[0041] Los vectores de expresión para uso en los métodos de la invención incluirán además secuencias específicas de levadura, incluyendo un auxotrófico seleccionable o un marcador de medicamento para identificar las cepas de

levadura transformadas. Además se puede utilizar un marcador de droga para amplificar el número de copias del vector en una célula huésped de levadura.

[0042] La secuencia que codifica el polipéptido de interés está unida operablemente a las secuencias regulatorias transcripcionales y traduccionales que se proporcionan para la expresión del polipéptido en las células de levadura. Estos componentes del vector pueden incluir, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: un elemento mejorador, un promotor, y una secuencia de terminación de transcripción. También se pueden incluir las secuencias para la secreción del polipéptido, e.g. a secuencia señal, y similares. Un origen de levadura de replicación es opcional, como vectores de expresión como vectores de expresión a menudo integrados en el genoma de la levadura.

[0043] En una implementación de la invención, el polipéptido de interés está unido operablemente, o fusionado, a secuencias que se proporcionan para optimizar la secreción del polipéptido desde las células diploides de la levadura.

[0044] Los ácidos nucléicos están "unidos operablemente" cuando se ponen en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucléico. Por ejemplo, el DNA para una secuencia señal esta unido operablemente al DNA para un polipéptido si este se expresa como una pre-proteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o mejorador esta unido operablemente a una secuencia de codificación si esta afecta la transcripción de la secuencia. Generalmente "unido operablemente" significa que las secuencias de DNA que están unidas son contiguas, y, en el caso de un conductor secretorio, contiguo y en el marco de lectura. Sin embargo, los mejoradores no tienen que estar contiguos. La unión está acompañada por ligadura en sitios de restricción convenientes o alternativamente vía un método de PCR/recombinación, familiar para aquellos versados en el arte (Gateway® Technology; Invitrogen, Carlsbad Calif.). Si tales

sitios no existen, se usan los adaptadores de oligonucleótidos sintéticos o ligantes de acuerdo con la práctica convencional.

[0045] Los promotores son secuencias no traducidas localizadas corriente arriba (5') del codón de iniciación de un gen estructural (generalmente en cerca de 100 a 1000 bp) que controla las transcripción y la traducción de secuencias de ácido nucléico particular para el que ellos no están unidos operablemente. Tales promotores son de varias clases: promotores inducibles, constitutivos, y represibles (que aumentan los niveles de transcripción en respuesta a la ausencia de un represor). Los promotores inducibles pueden iniciar incrementando los niveles de transcripción del DNA bajo su control en respuesta a algún cambio en condiciones de cultivo, e.g., la presencia o ausencia de un nutriente o un cambio en la temperatura.

[0046] El fragmento promotor de la levadura también puede servir como el sitio para recombinación homóloga e integración del vector de expresión en el mismo sitio en el genoma de la levadura; alternativamente se usa un marcador seleccionable como el sitio para recombinación homóloga. La transformación *Pichia* se describe en Cregg et al. (1985) Mol. Cell. Biol. 5:3376-3385.

[0047] Ejemplos de promotores adecuados de *Pichia* incluyen AOX1 y promotor (Cregg et al. (1989) Mol. Cell. Biol. 9:1316-1323); promotor ICL1 (Menendez et al. (2003) **Yeast** 20(13):1097-108); promotor gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAP) (Waterham et al. (1997) Gene 186(1):37-44); y promotor FLD1 (Shen et al. (1998) Gene 216(1):93-102). El promotor GAP es un promotor constitutivo fuerte y los promotores AOX y FLD1 son inducibles.

[0048] Otros promotores de levadura incluyen ADH1, alcohol deshidrogenasa II, GAL4, PHO3, PHO5, Pyk, y promotores quiméricos derivados de éstos. Adicionalmente, se pueden utilizar en la invención promotores no-levadura tales

como promotores de mamíferos, insectos, plantas, reptiles, anfibios, virus y aves. Lo más típico es que el promotor comprenderá un promotor de mamífero (potencialmente endógeno para los genes expresados) o comprenderá un promotor de levadura o viral que se proporciona para la transcripción eficiente en sistemas de levadura.

[0049] Los polipéptidos de interés se pueden producir recombinantemente, no solo directamente, sino también como un polipéptido de fusión con un polipéptido heterólogo, e.g. una secuencia señal u otro polipéptido que tiene un sitio de ruptura específico en el N-terminal de la proteína madura o polipéptido. En general, la secuencia señal puede ser un componente del vector, o puede ser una parte de la secuencia que codifica al polipéptido que se inserta en el vector. La secuencia señal heteróloga seleccionada preferiblemente es una que es reconocida y procesada a través de una de las rutas estándar disponibles en la célula huésped. La señal de *S. cerevisiae* pre-pro factor alfa ha demostrado ser efectiva en la secreción de una variedad de proteínas recombinantes de *P. pastoris*. Otras secuencias señal de levadura incluyen la secuencia señal factor de apareamiento alfa, la secuencia señal de la invertasa, y las secuencias señal derivadas de otros polipéptidos secretados por levaduras. Adicionalmente, éstas secuencias señal de péptido pueden ser fabricadas para proporcionar secreción mejorada en sistemas de expresión de levaduras diploides. Otras señales de secreción de interés también incluyen secuencias señal de mamíferos, que pueden ser heterólogas a la proteína que se está secretando, o puede ser una secuencia nativa para la proteína que se está secretando. Las secuencias de señal incluyen secuencias pre-péptido, y en algunos casos pueden incluir secuencias de propétido. Muchas de tales secuencias de señal son conocidas en el arte, incluyendo las secuencias de señal encontradas en las cadenas de inmunoglobulina, e.g., secuencia preprotoxina K28, secuencias PHA-E, FACE, MCP-1 humana, secuencias de señal de albúmina sérica humana, cadena pesada de Ig humana, cadena liviana de Ig humana, y similares. Por ejemplo, ver

Hashimoto et. al. Protein Eng 11(2) 75 (1998); y Kobayashi et. al. Therapeutic Apheresis 2(4) 257 (1998).

[0050] La transcripción se puede aumentar mediante la inserción de una secuencia activadora transcripcional en el vector. Estos activadores son elementos que actúan en cis en el DNA, generalmente cerca de 10 a 300 bp, que actúan sobre un promotor para aumentar la transcripción. Los mejoradores transcripcionales están en posiciones y orientaciones relativamente independientes, se han encontrado en 5′ y 3′ para la unidad de transcripción, en un intrón, así como también en la secuencia en si misma que codifica. El mejorador puede estar empalmado en el vector de expresión en una posición 5′ o 3′ para la secuencia que codifica, pero preferiblemente está localizado en un sitio 5′ del promotor.

[0051] Los vectores de expresión utilizados en células huésped eucariotas también pueden contener secuencias necesarias para la terminación de la transcripción y para la estabilización del mRNA. Tales secuencias están comúnmente disponibles desde 3′ al codón de terminación de la traducción, en las regiones no traducidas de DNAs o cDNAs eucarióticos o virales. Estas regiones contienen segmentos de nucleótidos transcritos como fragmentos de poliadenilato en la parte no traducida del mRNA.

[0052] La construcción de vectores adecuados que contengan uno o más de los componentes listados anteriormente emplea técnicas de unión estándar o métodos PCR/recombinación. Los plásmidos aislados o fragmentos de DNA se degradan, se adaptan, se vuelven a unir en la forma deseada para generar los plásmidos requeridos o vía métodos de recombinación. Para analizar y confirmar las secuencias correctas en los plásmidos construidos, las mezclas de unión se utilizan para transformar células huésped, y se seleccionan las transformantes exitosas mediante resistencia a antibióticos (e.g. ampicilina o Zeocina) donde sea

apropiado. Se preparan los plásmidos de las transformantes, se analizan por digestión con endonucleasa de restricción y/o se secuencian.

[0053] Como una alternativa para la restricción y unión de los fragmentos, se pueden utilizar los métodos de recombinación basados en los sitios att y enzimas de recombinación para insertar secuencias de DNA en un vector. Tales métodos se describen, por ejemplo, por Landy (1989) Ann. Rev. Biochem. 58:913-949; y se son conocidos por aquellos versados en el arte. Tales métodos utilizan recombinación intermolecular de DNA que es mediada por una mezcla de lambda y proteínas de recombinación codificadas por *E. coli*. La recombinación ocurre entre sitios (att) de unión específicos sobre las moléculas de DNA que interactúan. Para una descripción de los sitios att ver Weisberg and Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage Lambda, in Lambda II, Weisberg, ed. (Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Press), pp. 211-250. Los segmentos de DNA que flanquean los sitios de recombinación se cambian, de tal manera que después de la recombinación los sitios att son secuencias hibridas que comprenden secuencias donadas por cada vector parental. La recombinación puede ocurrir entre DNAs de cualquier topología.

[0054] Los sitios Att se pueden introducir en una secuencia de interés uniendo la secuencia de interés a un vector apropiado; generando un producto PCR que contiene sitios att B a través del uso de iniciadores específicos; generando una libreria de cDNA clonada en un vector apropiado que contenga sitios att y similares.

[0055] ***Plegamiento,*** como se usa en este documento, se refiere a la estructura tridimensional de polipéptidos y proteínas, en donde las interacciones entre los residuos de aminoácidos actúan para estabilizar la estructura. Mientras que las interacciones no covalentes son importantes en la determinación de la estructura, generalmente las proteínas de interés tendrán enlaces disulfuro covalentes intra

y/o inter-moleculares formados por dos residuos de cisteína. Para las proteínas y polipéptidos de ocurrencia natural o derivados o variantes de estos, el plegamiento apropiado típicamente es el arreglo que produce la actividad biológica optima, y se puede monitorear adecuadamente por ensayos de actividad, e.g. ligando-enlazante, actividad enzimática etc.

[0056] En algunos casos, por ejemplo cuando el producto deseado es de origen sintético, los ensayos basados en la actividad biológica serán menos significativos. El plegamiento apropiado de tales moléculas se puede determinar con base en las propiedades físicas, consideraciones energéticas, estudios de modelación, y similares.

[0057] La expresión del huésped se puede modificar además mediante la introducción de secuencias que codifican una o más enzimas que mejoran el plegamiento y la formación de enlaces disulfuro. i.e. plegasas, chaperoninas, etc. tales secuencias pueden ser expresadas constitutivamente o indeciblemente en la célula huésped de levadura, utilizando vectores, marcadores, etc., como se conoce en el arte. Preferiblemente las secuencias, incluyen elementos regulatorios transcripcionales suficientes para el patrón de expresión deseado, están integradas establemente en el genoma de la levadura a través de una metodología de blanco.

[0058] Por ejemplo la PDI eucariótica no solamente es un catalizador eficiente de la oxidación de la cisteína proteína y la isomerización del enlace disulfuro sino que también tiene actividad de chaperona. La co-expresión de la PDI puede facilitar la producción de proteínas activas que tienen múltiples enlaces disulfuro. También es de interés la expresión de la BIP (cadena pesada de la inmunoglobulina proteína enlazante); ciclofilina; y similares. En una implementación de la invención, cada una de las cepas parentales haploides expresa una enzima con plegamiento

diferente, e.g. una cepa puede expresar BIP, y la otra cepa puede expresar PDI o recombinaciones de éstas.

[0059] Los términos *"Proteína deseada"* o *"Proteína blanco"* se usan intercambiablemente y se refieren generalmente a un anticuerpo humanizado o a una proteína enlazante de éste descrita en este documento. El término "anticuerpo" se entiende que incluye cualquier cadena de polipéptido que contiene la estructura molecular con una forma específica que encaja y reconoce un epítope, en donde una o más interacciones enlazantes no covalente estabilizan el complejo entre la estructura molecular y el epítope. La molécula arquetipo de anticuerpo es la inmunoglobulina, y todos los tipos de inmunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, etc., de todas las fuentes, e.g. humana, de roedores, de conejo, de vaca, de oveja, de cerdo, de perro, de otros mamíferos, de pollo, de otras aves, etc., se considera para ser anticuerpos. Una fuente preferida para producir anticuerpos útiles como material de partida de acuerdo con la invención son los conejos. Se han descrito numerosas secuencias que codifican anticuerpos; y otras pueden ser encontradas por métodos bien conocidos en el arte. Ejemplos de estos incluyen anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos y otros anticuerpos de mamíferos no humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos de cadena única tal como scFvs, camello-cuerpos, nanocuerpos, IgNAR (anticuerpos de cadena única derivados de tiburón), immuno farmacéuticos pequeños modulares (SMIPs), y fragmentos de anticuerpo tales como Fabs, Fab', F(ab')2 y similares. Ver Streltsov V A, et al., Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci. 2005 November; 14(11):2901-9. Epub 2005 Sep. 30; Greenberg A S, et al., A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 1995 Mar. 9; 374(6518):168-73; Nuttall S D, et al., Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. 2001 August; 38(4):313-26; Hamers-Casterman C, et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature.

1993 Jun. 3; 363(6428):446-8; Gill D S, et al., Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. 2006 December; 17(6):653-8. Epub 2006 Oct. 19.

[0060] Por ejemplo, los anticuerpos o fragmentos antígeno enlazantes se pueden producir por ingeniería genética. En esta técnica, al igual que en otros métodos, se sintetizan las células que producen anticuerpos para el antígeno o inmunógeno deseado. El RNA mensajero aislado de las células que producen el anticuerpo se usa como molde para hacer el cDNA utilizando amplificación PCR. Una libreria de vectores, que contiene un gen de cada cadena pesada y un gen de cada cadena liviana que retienen la especificidad inicial para el antígeno, se produce por inserción de secciones apropiadas del cDNA de la inmunoglobulina amplificada en los vectores de expresión. Se construye una libreria combinatoria mediante la combinación de la libreria de genes de cadena pesada con la libreria de genes de cadena liviana. Esto produce una libreria de clones que co-expresan una cadena pesada y una liviana (re-ensamblando el fragmento Fab o el fragmento antígeno enlazante de una molécula de anticuerpo). Los vectores que llevan estos genes se co-transfectan en una célula huésped. Cuando se induce la síntesis del gen del anticuerpo en la célula transfectada, las proteínas de cadena pesada y liviana se auto-ensamblan para producir anticuerpos activos que se pueden detectar por tamizado con un antígeno o inmunógeno.

[0061] Las secuencias que codifican anticuerpos de interés incluyen aquellos codificados por secuencias nativas, así como también ácidos nucléicos que, en virtud de la degeneración del código genético, no son idénticos en secuencia a la de los ácidos nucléicos divulgados y variantes de éstas. Los polipéptidos variantes pueden incluir sustituciones de aminoácidos (aa), adiciones o supresiones. Las sustituciones de aminoácidos pueden ser sustituciones de aminoácidos conservadoras o sustituciones para eliminar aminoácidos no esenciales, por ejemplo para alterar un sitio de glucosilación, o minimizar el mal plegamiento por

sustitución o supresión de uno o más residuos de cisteína que no son necesarios para la función. Las variantes se pueden diseñar de tal manera que retengan o mejoren la actividad biológica de la región particular de la proteína (e.g., dominio funcional, residuos de aminoácidos catalíticos, etc.). Las variantes también pueden incluir fragmentos de polipéptidos divulgados en este documento, particularmente fragmentos activos biológicamente y/o fragmentos que corresponden a dominios funcionales. Las técnicas para mutagénesis in-vitro de genes clonados son conocidas. También se incluye como materia de la invención los polipéptidos que han sido modificados utilizando técnicas ordinarias de biología molecular de tal manera que se mejora su resistencia a la degradación proteolítica o se optimizan las propiedades de solubilidad o para hacerlas más adecuadas como agentes terapéuticos.

[0062] Los anticuerpos quiméricos se pueden hacer por medios recombinantes mediante la combinación de las regiones de cadena variable liviana y cadena pesada (VL y VH), obtenidas de anticuerpos producidos por células de una especie con las regiones de cadena constante liviana y de cadena pesada del otro. Los anticuerpos quiméricos típicamente utilizan las regiones variables de roedores o conejos y las regiones constantes de humanos, con el propósito de producir un anticuerpo con dominios predominantemente humanos. La producción de tales anticuerpos quiméricos es bien conocida en el arte y se puede lograr por medios estándar (como se describe en e.g., Patente U.S. No. 5,624,659, incorporada en su totalidad en este documento por referencia). Además se contempla que las regiones constantes humanas de los anticuerpos quiméricos de la invención se pueden seleccionar de las regiones constantes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 or IgG19.

[0063] Los anticuerpos humanizados se producen por ingeniería tal que contengan más dominios de inmunoglobulina similares a los humanos, e

incorporar solamente las regiones que determinan la complementariedad del anticuerpo derivado del animal. Esto se acompaña mediante el examen cuidadoso de la secuencia de los bucles (loops) híper-variables de las regiones variables del anticuerpo monoclonal y acomodándolos a la estructura de las cadenas del anticuerpo humano. Aunque parece complejo el proceso es directo en la práctica. Ver e.g., Patente U.S. No. 6,187,287, incorporada completamente en este documento por referencia.

[0064] En adición a las inmunoglobulinas totales (o sus contrapartes recombinantes), se pueden sintetizar los fragmentos de inmunoglobulina que comprenden el epítope del sitio enlazante (e.g., Fab', F(ab')2, u otros fragmentos). El "fragmento", o las inmunoglobulinas mínimas se pueden diseñar utilizando técnicas de inmunoglobulina recombinante. Por ejemplo las inmunoglobulinas "Fv" para uso en la presente invención se pueden producir sintetizando una región de cadena liviana variable fusionada y una región de cadena variable pesada. Combinaciones de anticuerpos que también son de interés, e.g. dia-cuerpos, que comprenden dos especificidades Fv distintas. En otra implementación de la invención se abarcan fragmentos de inmunoglobulina, SMIPs (moléculas inmuno-farmacéuticas pequeñas), camello-cuerpos, nano-cuerpos e IgNAR.

[0065] Las inmunoglobulinas y fragmentos de éstas se pueden modificar post-traduccionalmente, e.g. por adición de mitades efectoras tales como enlazantes químicos, mitades detectables tales como colorantes fluorescentes, enzimas, toxinas, sustratos, materiales bioluminiscentes, materiales radioactivos, mitades quimioluminiscentes y similares, o mitades enlazantes específicas, tales como estreptavidina, avidina o biotina y las similares se pueden utilizar en los métodos y composiciones de la presente invención. Ejemplos de moléculas efectoras adicionales se suministran en *infra*.

[0066] El término "levadura poliploide que expresa establemente o expresa un polipéptido heterólogo secretado deseado por un tiempo prolongado", se refiere a un cultivo de levadura que secreta dicho polipéptido por lo menos varios días o una semana, más preferiblemente por lo menos un mes, aún más preferiblemente por lo menos 1-6 meses, y todavía más preferiblemente por más de un año a los niveles umbral de expresión, típicamente por lo menos 10-25 mg/litro y preferiblemente de manera mayor sustancialmente.

[0067] El término "cultivo de levadura poliploide que secreta cantidades deseadas del polipéptido recombinante" se refiere a cultivos que de manera estable o por periodos prolongados secreta por lo menos 10-25 mg/litro de polipéptido heterólogo, más preferiblemente por lo menos 50-500 mg/litro, y lo más preferiblemente 500-1000 mg/litro o más.

[0068] Una secuencia de polinucleótido "corresponde" a una secuencia de polipéptido si la traducción de la secuencia de polinucleótido de acuerdo con el código genético produce la secuencia de polipéptido (i.e. la secuencia de polinucleótido "codifica" la secuencia de polipéptido), una secuencia de polinucleótido "corresponde" a otra secuencia de polinucleótido si las dos secuencias codifican la misma secuencia de polipéptido.

[0069] Una región "heteróloga" o dominio de un constructo de DNA es un segmento identificable de DNA en una molécula grande de DNA que no se encuentra en asociación con la molécula grande en la naturaleza. Así, la región heteróloga codifica un gen de un mamífero, el gen generalmente estará flanqueado por el DNA que no flanquea el DNA genómico del mamífero en el genoma del organismo fuente. Otro ejemplo de región heteróloga es un constructo en donde la secuencia de codificación en sí misma no se encuentra en la naturaleza (e.g., un cDNA en donde la secuencia genómica codificante contiene intrones, o secuencias sintéticas que tienen codones diferentes de los gen nativo).

Las variaciones alélicas o eventos mutacionales que ocurren naturalmente no dan lugar a una región heteróloga de DNA como se define en este documento.

[0070] Una "Secuencia codificante" es una secuencia de codones en un marco que (a la vista del código genético) corresponde a o codifica una proteína o secuencia peptídica. Dos secuencias codificantes corresponden cada una a la otra si las secuencias o sus secuencias complementarias codifican la misma secuencia de aminoácido. Una secuencia codificante en asociación con secuencias reguladoras apropiadas se puede transcribir y traducir en un polipéptido. Una señal de poliadenilación y la secuencia de terminación de transcripción usualmente estarán localizadas 3′ para la secuencia codificante. Una "secuencia promotora" es una región reguladora de DNA capaz de enlazar la RNA polimerasa en una célula e iniciar la transcripción de una secuencia codificante corriente abajo (dirección 3′). Las secuencias promotoras contienen típicamente sitios adicionales para enlazar moléculas reguladoras (e.g., factores de transcripción) las cuales afectan la transcripción de la secuencia codificante. Una secuencia codificante está "bajo el control" de la secuencia promotora o está "unida operativamente" al promotor cuando la RNA polimerasa se une a la secuencia promotora en una célula y transcribe la secuencia codificante en mRNA, el cual luego se traduce en la proteína codificada por la secuencia codificante.

[0071] Los vectores se usan para introducir sustancias foráneas, tales como DNA, RNA o proteína, en un organismo o célula huésped. Los vectores típicos incluyen virus recombinantes (para polinucleótidos) y liposomas (para polipéptidos). Un "vector DNA" es un replicón, tal como un plásmido, un fago o cósmido, al cual se pueden unir otros segmentos de polinucleótido de tal manera que se logre la replicación del segmento unido. Un "vector de expresión" es un vector de DNA que contiene secuencias reguladoras las cuales sintetizarán directamente el polipéptido mediante una célula huésped apropiada. Esto significa usualmente un promotor para unir la RNA polimerasa e iniciar la transcripción del mRNA, así

como también los sitios de unión al ribosoma y las señales de iniciación para la traducción directa del mRNA en un(os) polipéptido(s). La incorporación de una secuencia de polinucleótido en un vector de expresión en el sitio apropiado y en el marco correcto de lectura, seguido por la transformación de una célula huésped apropiada por el vector, permite la producción de un polipéptido codificado por dicha secuencia de polinucleótido.

[0072] La "amplificación" de secuencias de polinucleótido es la producción *in*-vitro de múltiples copias de una secuencia de ácido nucléico particular. La secuencia amplificada usualmente está en la forma de DNA. Una variedad de técnicas para llevar a cabo tal amplificación se describen en un artículo de revisión por Van Brunt (1990, Bio/Technol., 8(4):291-294). La reacción de cadena polimerasa o PCR es un prototipo de de amplificación de ácido nucléico, y en este documento el uso de PCR se debe considerar como ejemplo de otras técnicas de amplificación adecuadas.

[0073] La estructura general de anticuerpos en vertebrados actualmente se entiende bien (Edelman, G. M., Ann. N.Y. Acad. Sci., 190: 5 (1971)). Los anticuerpos consisten de dos cadenas polipeptídicas livianas idénticas de peso molecular de aproximadamente 23,000 daltons (la "cadena liviana"), y dos cadenas pesadas idénticas de peso molecular 53,000-70,000 (la "cadena pesada"). Las cuatro cadenas se unen por enlaces bisulfuro en una configuración "Y" en donde las cadenas livianas soportan las cadenas pesadas comenzando en la articulación de la configuración "Y". La porción "rama" de la configuración "Y" designa la región Fab; la porción de tallo de la configuración "Y" se designa la región F_C. La orientación de la secuencia de aminoácido corre desde el extremo N-terminal a la parte superior de la configuración en "Y" hasta el extremo C-terminal en el fondo de cada cadena. El extremo N-terminal posee la región variable que tiene la especificidad para el antígeno que lo produce, y es

aproximadamente de 100 aminoácidos de longitud en donde hay pequeñas variaciones entre las cadenas liviana y pesada y de anticuerpo a anticuerpo.

[0074] La región variable está unida en cada cadena a una región constante que extiende la longitud restante de la cadena y que con una clase particular de anticuerpos no varía con la especificidad del anticuerpo (i.e. el antígeno que lo produce). Hay cinco clases principales conocidas de regiones constantes que determinan la clase de la molécula de inmunoglobulina (IgG, IgM, IgA, IgD, e, IgE que corresponden a γ, μ, α, δ, y ε (gamma, mu, alfa, delta, o epsilon) regiones constantes de cadena pesada. La región constante o clase determina la función subsiguiente del efector del anticuerpo, incluyendo la activación del complemento (Kabat, E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 2nd Ed., p. 413-436, Holt, Rinehart, Winston (1976)), y otras respuestas celulares (Andrews, D. W., et al., Clinical Immunobiology, pp 1-18, W. B. Sanders (1980); Kohl, S., et al., Immunology, 48: 187 (1983)); mientras que la región variable determina el antígeno con el cual reaccionará. Las cadenas ligeras se clasifican ya sea como (kappa) o λ (lambda). Cada clase de cadena pesada se puede aparear bien sea con la cadena liviana kappa o la cadena liviana lambda. Las cadenas liviana y pesada están unidas covalentemente la una a la otra, y en la porción "cola" de las dos cadenas pesadas están unidas la una a la otra por enlaces covalentes disulfuro cuando las inmunoglobulinas se generan ya sea por híbridomas o células B.

[0075] La expresión "región variable" o "VR" se refiere a los dominios en cada par de cadenas liviana y pesada en un anticuerpo que están involucradas directamente en enlazar el anticuerpo al antígeno. Cada cadena pesada tiene en un extremo un dominio variable (VH) seguido de un número de dominios constantes. Cada cadena liviana tiene un dominio variable (V_L) en un extremo y un dominio constante en su otro extremo; el dominio constante de la cadena liviana está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada, y el dominio

variable de la cadena liviana está alineado con el dominio variable de la cadena pesada.

[0076] Las expresiones "región que determina la complementariedad", "región hipervariable", o "CDR" se refieren a una o más de las regiones hipervariables o regiones que determinan la complementariedad (CDRs) encontradas en las regiones variables de las cadenas livianas o pesadas de un anticuerpo (*Ver* Kabat, E. A. et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Estas expresiones incluyen las regiones hipervariables como se definen por Kabat et al. ("Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat E., et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, 1983) o bucles hipervariables en estructuras de 3 dimensiones de los anticuerpos (Chothia and Lesk, J Mol. Biol. 196 901-917 (1987)). Las CDRs en cada cadena están sostenidas en la proximidad cercana mediante regiones marco y, con las CDRs de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio enlazante del antígeno. En la CDRs hay aminoácidos selectos que han sido descritos según las regiones que determinan la selectividad (SDRs) que representan los residuos de contacto crítico usados por la CDR en la interacción antígeno – anticuerpo (Kashmiri, S., Methods, 36:25-34 (2005)).

[0077] Las expresiones "región marco" o "FR" se refieren a una o más de las regiones marco en las regiones variables de las cadenas liviana y pesada de un anticuerpo (Ver Kabat, E. A. et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Estas expresiones incluyen aquellas regiones de secuencia de aminoácido interpuestas entre las CDRs en las regiones variables de las cadenas liviana y pesada de un anticuerpo.

Anticuerpos anti-IL-6 y fragmentos enlazantes de éstos

[0078] La invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia de cadena variable liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASQS
INNELSWYQQKPGQRPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTLTISDL
ECADAATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNN (SEQ ID NO: 2).

[0079] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia de cadena variable pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNY
YVTWVRQAPGKGLEWIGIIYGSDETAYATWAIGRFTISKTSTTVDLKMTS
LTAADTATYFCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCLVK. (SEQ ID NO: 3)

[0080] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5; y SEQ ID NO: 6 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia de la cadena variable liviana de SEQ ID NO: 2, y/o una o más de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 7; SEQ ID NO: 8; y SEQ ID NO: 9 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena pesada SEQ ID NO: 3, o combinaciones de esta secuencia de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de la cadena pesada y la cadena liviana como se describió antes.

[0081] en otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5; y SEQ ID NO: 6 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 2, y/o una o más de las secuencias de polipéptido SEQ ID NO: 7; SEQ ID NO: 8; y SEQ ID NO: 9 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 3, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de la CDRs y las secuencias variables de cadena liviana y pesada como se expuso antes.

[0082] La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o consisten alternativamente, de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 2. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 3.

[0083] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprende, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5; y SEQ ID NO: 6 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 2.

[0084] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente

consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 7; SEQ ID NO: 8; y SEQ ID NO: 9 que corresponden a las regiones que determinán la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 3.

[0085] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluye uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 2; región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 3; regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5; y SEQ ID NO: 6) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 2; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 7; SEQ ID NO: 8; y SEQ ID NO: 9) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 3.

[0086] La invención también contempla variantes en donde bien sea las secuencias de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 19 están sustituidas por las secuencias de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 3; la secuencia de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 20 está sustituida por la secuencia de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 2; y la secuencia CDR de cadena pesada SEQ ID NO: 120 está sustituida por la secuencia CDR de cadena pesada de SEQ ID NO: 8.

[0087] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo IL-6 es Ab1, que comprende SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3, o la alternativa SEQ ID NOs expuestas en el párrafo [0083] anterior, y que tienen por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0088] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTTINCQASE
TIYSWLSWYQQKPGQPPKLLIYQASDLASGVPSRFSGSGAGTEYTLTISG
VQCDDAATYYCQQGYSGSNVDNVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFY. (SEQ ID NO: 21)

[0089] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLND
HAMGWVRQAPGKGLEYIGFINSGGSARYASWAEGRFTISRTSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCVRGGAVWSIHSFDPWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVK. (SEQ ID NO: 22)

[0090] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; y SEQ ID NO: 25 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 21, y/o una o más de las secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; y SEQ ID NO: 28 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 22, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0091] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las

secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; y SEQ ID NO: 25 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 21, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27 y SEQ ID NO: 28; que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 22; o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0092] La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 21. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 22.

[0093] En aún otra incorporación de la invención, los fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; y SEQ ID NO: 25 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 21.

[0094] En aún otra incorporación de la invención, los fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; y SEQ ID NO: 28 que corresponden a las regiones que determinan la

complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 22.

[0095]: La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de uno, dos, tres o más incluyendo todo de los siguientes fragmentos de anticuerpo: La región de cadena liviana variable de SEQ ID NO: 21; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 22; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; y SEQ ID NO: 25) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 21; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; y SEQ ID NO: 28) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 22.

[0096] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab2, que comprende SEQ ID NO: 21 y SEQ ID NO: 22, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas descritas en este documento.

[0097] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQASQS
VYDNNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVPSRFVGSGSGTQFTLTLT
DVQCDDAATYYCAGVYDDDSDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNN. (SEQ ID NO: 37)

[0098] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia expuesta a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSVY
YMNWVRQAPGKGLEWIGFITMSDNINYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTS
PTTEDTATYFCARSRGWGTMGRLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCLVK. (SEQ ID NO: 38).

[0099] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; y SEQ ID NO: 41 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 37, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; y SEQ ID NO: 44 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 38, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0100] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; y SEQ ID NO: 41 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 37, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 42 SEQ ID NO: 43 y SEQ ID NO: 44; que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 38; o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0101] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 37. En otra implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 38.

[0102] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; y SEQ ID NO: 41 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 37.

[0103] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; y SEQ ID NO: 44 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 38.

[0104] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de de la invención los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: La región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 37; La región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 38; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; y SEQ ID NO: 41) de la

región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 37; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; y SEQ ID NO: 44) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 38.

[0105] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab3, que comprende SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas descritas en este documento.

[0106] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia que se expone a continuación:

[0107] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVLTQTPSPVSAPVGGTVSISC QASQSVYENNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGASTLDSGVPSRFKGSGSGTQF TLTITDVQCDDAATYYCAGVYDDDSDDAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNN. (SEQ ID NO: 53)

[0108] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:
METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGGLVTPGGTLTLTCTASGFSLNA YYMNWVRQAPGKGLEWIGFITLNNNVAYANWAKGRFTFSKTSTTVDLKMT SPTPEDTATYFCARSRGWGAMGRLDLWGHGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVK. (SEQ ID NO: 54).

[0109] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; y SEQ ID NO: 57 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 53, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO:

58; SEQ ID NO: 59; y SEQ ID NO: 60 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 54, o combinaciones de éstas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0110] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; y SEQ ID NO: 57 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 53, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; y SEQ ID NO: 60 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 54, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0111] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 53. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 54.

[0112] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 55; SEQ

ID NO: 56; y SEQ ID NO: 57 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 53.

[0113] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; y SEQ ID NO: 60 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 54.

[0114] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluye uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 53; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 54; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; y SEQ ID NO: 57) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 53; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; y SEQ ID NO: 60) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 54.

[0115] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab4, que comprende SEQ ID NO: 53 y SEQ ID NO: 54, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0116] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0117] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSPVSAAVGGTVTINC QASQSVDDNNWLGWYQQKRGQPPKYLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQF TLTISDLECDDAATYYCAGGFSGNIFAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNF. (SEQ ID NO: 69).

[0118] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación: METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSY AMSWVRQAPGKGLEWIGIIGGFGTTYYATWAKGRFTISKTSTTVDLRITS PTTEDTATYFCARGGPGNGGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKD. (SEQ ID NO: 70).

[0119] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 71; SEQ ID NO: 72; y SEQ ID NO: 73 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 69, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 74; SEQ ID NO: 75; y SEQ ID NO: 76 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena pesada SEQ ID NO: 70, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0120] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 71; SEQ ID NO: 72; y SEQ ID NO: 73

que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 69, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 74; SEQ ID NO: 75; y SEQ ID NO: 76 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 70, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0121] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 69. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 70.

[0122] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 71; SEQ ID NO: 72; y SEQ ID NO: 73 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 69.

[0123] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 74; SEQ ID NO: 75; y SEQ ID NO: 76 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 70.

[0124] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluye uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 69; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 70; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 71; SEQ ID NO: 72; y SEQ ID NO: 73) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 69; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 74; SEQ ID NO: 75; y SEQ ID NO: 76) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 70.

[0125] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab5, que comprende SEQ ID NO: 69 y SEQ ID NO: 70, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0126] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0127] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSVPVGGTVTIKC QSSQSVYNNFLSWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPDRFSGSGSGTQFT LTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDADNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNF. (SEQ ID NO: 85).

[0128] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSDY AMSWVRQAPGKGLEWIGIIYAGSGSTWYASWAKGRFTISKTSTTVDLKIT SPTTEDTATYFCARDGYDDYGDFDRLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKD. (SEQ ID NO: 86).

[0129] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 87; SEQ ID NO: 88; y SEQ ID NO: 89 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 85, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 90; SEQ ID NO: 91; y SEQ ID NO: 92 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena pesada SEQ ID NO: 86, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0130] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 87; SEQ ID NO: 88; y SEQ ID NO: 89 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 85, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 90; SEQ ID NO: 91; y SEQ ID NO: 92 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 86, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0131] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 85. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 86.

[0132] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 87; SEQ ID NO: 88; y SEQ ID NO: 89 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 85.

[0133] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 90; SEQ ID NO: 91; y SEQ ID NO: 92 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 86.

[0134] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 85; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 86; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 87; SEQ ID NO: 88; y SEQ ID NO: 89) de la

región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 85; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 90; SEQ ID NO: 91; y SEQ ID NO: 92) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 86.

[0135] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab6, que comprende SEQ ID NO: 85 y SEQ ID NO: 86, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0136] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0137] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC QASQSINNELSWYQQKSGQRPKLLIYRASTLASGVSSRFKGSGSGTEFTL TISDLECADAATYYCQQGYSLRNIDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNF .(SEQ ID NO: 101).

[0138] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:
METGLRWLLLVAVLSGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSNY YMTWVRQAPGKGLEWIGMIYGSDETAYANWAIGRFTISKTSTTVDLKMTS LTAADTATYFCARDDSSDWDAKFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVK. (SEQ ID NO: 102).

[0139] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 103; SEQ ID NO: 104; y SEQ ID NO: 105 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 101, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 106; SEQ ID NO: 107; y SEQ ID NO: 108 las cuales

corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 102, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0140] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 103; SEQ ID NO: 104; y SEQ ID NO: 105 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 101, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 106; SEQ ID NO: 107; y SEQ ID NO: 108 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 102, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0141] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 101. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 102.

[0142] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente

consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 103; SEQ ID NO: 104; y SEQ ID NO: 105 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 101.

[0143] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 106; SEQ ID NO: 107; y SEQ ID NO: 108 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 102.

[0144] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluye uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 101; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 102; Las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 103; SEQ ID NO: 104; y SEQ ID NO: 105) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 101; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 106; SEQ ID NO: 107 y SEQ ID NO: 108) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 102.

[0145] La invención también contempla variantes en donde bien sea de las secuencias de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 117 y SEQ ID NO: 118, están sustituidas por la secuencia de polipéptido de cadena pesada SEQ ID NO: 102; la secuencia de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 119 está sustituida por la secuencia de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 101; y la secuencia CDR de la cadena pesada de SEQ ID NO: 121 está sustituida por la secuencia CDR de la cadena pesada de SEQ ID NO: 107.

[0146] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab7, que comprende SEQ ID NO: 101 y SEQ ID NO: 102 o la alternativa SEQ ID NOs: expuestas en el párrafo [0138] anterior y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0147] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0148] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVTISC QSSQSVGNNQDLSWFQQRPGQPPKLLIYEISKLESGVPSRFSGSGSGTHF TLTISGVQCDDAATYYCLGGYDDDADNA. (SEQ ID NO: 122)

[0149] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación: METGLRWLLLVAVLKGVQCHSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSR TMSWVRQAPGKGLEWIGYIWSGGSTYYATWAKGRFTISKTSTTVDLKITS PTTEDTATYFCARLGDTGGHAYATRLNL. (SEQ ID NO: 123).

[0150] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 124; SEQ ID NO: 125; y SEQ ID NO: 126 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 122, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 127; SEQ ID NO: 128; y SEQ ID NO: 129 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena pesada SEQ ID NO: 123, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra

implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0151] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 124; SEQ ID NO: 125; y SEQ ID NO: 126 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 122, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 127; SEQ ID NO: 128; y SEQ ID NO: 129 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 123, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0152] La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 122. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 123.

[0153] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 124; SEQ ID NO: 125; y SEQ ID NO: 126 que corresponden a las regiones que

determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 122.

[0154] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 127; SEQ ID NO: 128; y SEQ ID NO: 129 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 123.

[0155] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluye uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 122; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 123; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 124; SEQ ID NO: 125; y SEQ ID NO: 126) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 122; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 127; SEQ ID NO: 128; y SEQ ID NO: 129) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 123.

[0156] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab8, que comprende SEQ ID NO: 122 y SEQ ID NO: 123, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0157] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0158] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSSVSAAVGGTVSIS CQSSQSVYSNKYLAWYQQKPGQPPKLLIYWTSKLASGAPSRFSGSGSGTQ FTLTISGVQCDDAATYYCLGAYDDDADNA. (SEQ ID NO: 138).

[0159] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación: METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVKPDETLTLTCTASGFSLEGG YMTWVRQAPGKGLEWIGISYDSGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT SLTTEDTATYFCVRSLKYPTVTSDDL. (SEQ ID NO: 139).

[0160] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 140; SEQ ID NO: 141; y SEQ ID NO: 142 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 138, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 143; SEQ ID NO: 144; y SEQ ID NO: 145 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena pesada SEQ ID NO: 139, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0161] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 140; SEQ ID NO: 141; y SEQ ID NO: 142 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 138, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO:

143; SEQ ID NO: 144; y SEQ ID NO: 145 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 139, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0162] La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 138. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 139.

[0163] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 140; SEQ ID NO: 141; y SEQ ID NO: 142 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 138.

[0164] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 143; SEQ ID NO: 144; y SEQ ID NO: 145 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 139.

[0165] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 138; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 139; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 140; SEQ ID NO: 141; y SEQ ID NO: 142) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 138; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 143; SEQ ID NO: 144; y SEQ ID NO: 145) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 139.

[0166] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab9, que comprende SEQ ID NO: 138 y SEQ ID NO: 139, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0167] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0168] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVTIS CQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGQPPKLLIYYASTLASGVPSRFKGSGSGTQ FTLTISGVQCDDAAAYYCLGGYDDDADNA. (SEQ ID NO: 154).

[0169] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLSLSSN TINWVRQAPGKGLEWIGYIWSGGSTYYASWVNGRFTISKTSTTVDLKITS PTTEDTATYFCARGGYASGGYPYATRLDL. (SEQ ID NO: 155)

[0170] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 156; SEQ ID NO: 157; y SEQ ID NO: 158 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 154, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 159; SEQ ID NO: 160; y SEQ ID NO: 161 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena pesada SEQ ID NO: 151, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0171] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 156; SEQ ID NO: 157; y SEQ ID NO: 158 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 154, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 159; SEQ ID NO: 160; y SEQ ID NO: 161 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 155, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0172] La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 154. En otra

implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 155.

[0173] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 156; SEQ ID NO: 157; y SEQ ID NO: 158 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 154.

[0174] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 159; SEQ ID NO: 160; y SEQ ID NO: 161 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 155.

[0175] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 154; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 155; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 156; SEQ ID NO: 157; y SEQ ID NO: 158) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 154; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 159; SEQ ID NO: 160; y SEQ ID NO: 161) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 155.

[0176] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab10, que comprende SEQ ID NO: 154 y SEQ ID NO: 155 y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0177] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0178] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSSVSAAVGGTVTIN CQSSQSVYNNDYLSWYQQRPGQRPKLLIYGASKLASGVPSRFKGSGSGKQ FTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDADNT. (SEQ ID NO: 170)

[0179] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFTLSTN YYLSWVRQAPGKGLEWIGIIYPSGNTYCAKWAKGRFTISKTSSTTVDLKM TSPTTEDTATYFCARNYGGDESL. (SEQ ID NO: 171)

[0180] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 172; SEQ ID NO: 173; y SEQ ID NO: 174 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 170, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; y SEQ ID NO: 177 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena pesada SEQ ID NO: 171, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0181] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 172; SEQ ID NO: 173; y SEQ ID NO: 174 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 170, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; y SEQ ID NO: 177 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 171, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0182] La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 170. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 171.

[0183] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 172; SEQ ID NO: 173; y SEQ ID NO: 174 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 170.

[0184] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; y SEQ ID NO: 177 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 171.

[0185] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluye uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 170; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 171; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 172; SEQ ID NO: 173; y SEQ ID NO: 174) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 170; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; y SEQ ID NO: 177) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 171.

[0186] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab11, que comprende SEQ ID NO: 170 y SEQ ID NO: 171, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0187] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0188] (MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGTVTIK CQASETIGNALAWYQQKSGQPPKLLIYKASKLASGVPSRFKGSGSGTEYT LTISDLECADAATYYCQWCYFGDSV. SEQ ID NO: 186)

[0189] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVTVLKGVQCQEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSS

GYYMCWVRQAPGKGLEWIACIFTITTNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTL

QMTSLTAADTATYLCARGIYSDNNYYAL. (SEQ ID NO: 187)

[0190] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; y SEQ ID NO: 190 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 186, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 191; SEQ ID NO: 192; y SEQ ID NO: 193 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena pesada SEQ ID NO: 187, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0191] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; y SEQ ID NO: 190 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 186, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 191; SEQ ID NO: 192; y SEQ ID NO: 193 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 187, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los

anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0192] La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 186. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 187.

[0193] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; y SEQ ID NO: 190 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 186.

[0194] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 191; SEQ ID NO: 192; y SEQ ID NO: 193 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 187.

[0195] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluye uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes:

60

la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 186; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 187; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; y SEQ ID NO: 190) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 186; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 191; SEQ ID NO: 192; y SEQ ID NO: 193) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 187.

[0196] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab12, que comprende SEQ ID NO: 186 y SEQ ID NO: 187, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0197] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0198] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGTVTIK CQASESIGNALAWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTEFT LTISGVQCADAAAYYCQWCYFGDSV. (SEQ ID NO: 202)

[0199] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:
METGLRWLLLVAVLKGVQCQQQLVESGGGLVKPGASLTLTCKASGFSFSS GYYMCWVRQAPGKGLESIACIFTITDNTYYANWAKGRFTISKPSSPTVTL QMTSLTAADTATYFCARGIYSTDNYYAL. (SEQ ID NO: 203)

[0200] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 204; y SEQ ID NO: 206 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 202, y/o una o más de las secuencias de

polipéptido de SEQ ID NO: 207; SEQ ID NO: 208; y SEQ ID NO: 209 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena pesada SEQ ID NO: 203, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0201] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 205; y SEQ ID NO: 206 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 202, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 207; SEQ ID NO: 208; y SEQ ID NO: 209 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 203, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0202] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 202. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 203.

[0203] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente

consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 205; y SEQ ID NO: 206 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 202.

[0204] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 207; SEQ ID NO: 208; y SEQ ID NO: 209 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 203.

[0205] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 202; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 203; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 205; y SEQ ID NO: 206) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 202; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; y SEQ ID NO: 60) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 203.

[0206] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab13, que comprende SEQ ID NO: 202 y SEQ ID NO: 203, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0207] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0208] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGTVTIK CQASQSVSSYLNWYQQKPGQPPKLLIYRASTLESGVPSRFKGSGSGTEFT LTISDLECADAATYYCQCTYGTSSSYGAA (SEQ ID NO: 218)

[0209] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGISLSSN AISWVRQAPGKGLEWIGIISYSGTTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKIT

[0210] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 220; SEQ ID NO: 221; y SEQ ID NO: 222 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 218, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 223 SEQ ID NO: 224; y SEQ ID NO: 225 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 219, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0211] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 220; SEQ ID NO: 221; y SEQ ID NO:

222 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 218, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 223; SEQ ID NO: 224; y SEQ ID NO: 225 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 219 , o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0212] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 218. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 219.

[0213] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 220; SEQ ID NO: 221; y SEQ ID NO: 222 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 218.

[0214] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 223 SEQ ID NO: 224 y SEQ ID NO: 225 que corresponden a las regiones que

determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 219.

[0215] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 218; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 219; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 220; SEQ ID NO: 221; y SEQ ID NO: 222) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 218; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 223; SEQ ID NO: 224; y SEQ ID NO: 225) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 219.

[0216] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab14, que comprende SEQ ID NO: 218 y SEQ ID NO: 219, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0217] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0218] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASPVSAAVGGTVTIN CQASQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPKGLIYSASTLDSGVPLRFSGSGSGTQ FTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSSGDCYA (SEQ ID NO: 234).

[0219] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSY
WMCWVRQAPGKGLEWIACIVTGNGNTYYANWAKGRFTISKTSSTTVTLQM
TSLTAADTATYFCAKAYDL. (SEQ ID NO: 235)

[0220] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 236; SEQ ID NO: 237; y SEQ ID NO: 238 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 234, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 239; SEQ ID NO: 240; y SEQ ID NO: 241 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 235, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0221] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 236; SEQ ID NO: 237; y SEQ ID NO: 238 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 234, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 239; SEQ ID NO: 240; y SEQ ID NO: 241 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 235, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0222] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 234. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 235.

[0223] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 236; SEQ ID NO: 237; y SEQ ID NO: 238 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 234.

[0224] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 239; SEQ ID NO: 240; y SEQ ID NO: 241 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 235.

[0225] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 234; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 235; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 236; SEQ ID NO: 237; y SEQ ID NO: 238) de la

región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 234; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 239; SEQ ID NO: 240; y SEQ ID NO: 241) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 235.

[0226] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab15, que comprende SEQ ID NO: 234 y SEQ ID NO: 235, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0227] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0228] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGSTFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVSIS CQASQSVYDNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVPSRFKGTGSGTQ FTLTITDVQCDDAATYYCAGVFNDDSDDA (SEQ ID NO: 250)

[0229] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:
METGLRWLLLVAVPKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTLSGFSLSAY YMSWVRQAPGKGLEWIGFITLSDHISYARWAKGRFTISKTSTTVDLKMTS PTTEDTATYFCARSRGWGAMGRLDL. (SEQ ID NO: 251).

[0230] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 252; SEQ ID NO: 253; y SEQ ID NO: 254 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 250, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 256; y SEQ ID NO: 257 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO:

251, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0231] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 252; SEQ ID NO: 253; y SEQ ID NO: 254 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 250, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 2554; SEQ ID NO: 256; y SEQ ID NO: 257 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 251, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0232] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 250. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 251.

[0233] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 252; SEQ ID NO: 253; y SEQ ID NO: 25457 que corresponden a las regiones que

determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 250.

[0234] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 256; y SEQ ID NO: 257 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 251.

[0235] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 250; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 251; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; y SEQ ID NO: 57) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 250; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 256; y SEQ ID NO: 257) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 251.

[0236] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab16, que comprende SEQ ID NO: 250 y SEQ ID NO: 251, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0237] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0238] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVTIS CQASQSVYNNKNLAWYQQKSGQPPKLLIYWASTLASGVSSRFSGSGSGTQFTLT VSGVQCDDAATYYCLGVFDDDADNA (SEQ ID NO: 266)

[0239] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSY SMTWVRQAPGKGLEYIGVIGTSGSTYYATWAKGRFTISRTSTTVALKITS PTTEDTATYFCVRSLSSITFL. (SEQ ID NO: 267)

[0240] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 269; y SEQ ID NO: 270 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 266, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 271; SEQ ID NO: 272; y SEQ ID NO: 273 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 267, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0241] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 269; y SEQ ID NO: 270 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de

SEQ ID NO: 266, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 271; SEQ ID NO: 272; y SEQ ID NO: 273 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 267, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0242] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 266. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 267.

[0243] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 269; y SEQ ID NO: 270 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 266.

[0244] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 271; SEQ ID NO: 272; y SEQ ID NO: 273 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 267.

[0245] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 266; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 267; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 269; SEQ ID NO: 269; y SEQ ID NO: 270) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 266; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 271; SEQ ID NO: 272; y SEQ ID NO: 273) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 267.

[0246] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab17, que comprende SEQ ID NO: 266 y SEQ ID NO: 267, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0247] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0248] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPASVEAAVGGTVTIN CQASQNIYRYLAWYQQKPGQPPKFLIYLASTLASGVPSRFKGSGSGTEFT LTISDLECADAATYYCQSYYSSNSVA (SEQ ID NO: 282).

[0249] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLVESGGDLVQPEGSLTLTCTASELDFSS
GYWICWVRQVPGKGLEWIGCIYTGSSGSTFYASWAKGRFTISKTSSTTVT
LQMTSLTAADTATYFCARGYSGFGYFKL. (SEQ ID NO: 283)

[0250] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 284; SEQ ID NO: 285; y SEQ ID NO: 286 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 282 y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 287; SEQ ID NO: 288; y SEQ ID NO: 289 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 283, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0251] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 284; SEQ ID NO: 285; y SEQ ID NO: 286 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 282, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 287; SEQ ID NO: 288; y SEQ ID NO: 289 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 283, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0252] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 282. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 283.

[0253] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 284; SEQ ID NO: 285; y SEQ ID NO: 286 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 282.

[0254] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 287; SEQ ID NO: 288; y SEQ ID NO: 289 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 283.

[0255] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 282; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 283; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 284; SEQ ID NO: 285; y SEQ ID NO: 286) de la

región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 282; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 287; SEQ ID NO: 288; y SEQ ID NO: 289) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 283.

[0256] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab18, que comprende SEQ ID NO: 282 y SEQ ID NO: 283, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0257] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0258] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTIK CQASEDIYRLLAWYQQKPGQPPKLLIYDSSDLASGVPSRFKGSGSGTEFT LAISGVQCDDAATYYCQQAWSYSDIDNA (SEQ ID NO: 298)

[0259] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación: METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSSY YMSWVRQAPGKGLEWIGIITTSGNTFYASWAKGRLTISRTSTTVDLKITS PTTEDTATYFCARTSDIFYYRNL. (SEQ ID NO: 299).

[0260] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 300; SEQ ID NO: 301; y SEQ ID NO: 302 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 298 y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 303; SEQ ID NO: 304; y SEQ ID NO: 305 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o

regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 299, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0261] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 300; SEQ ID NO: 301; y SEQ ID NO: 302 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 298, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 303; SEQ ID NO: 304; y SEQ ID NO: 305 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 299, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0262] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 298. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 299.

[0263] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 300;

SEQ ID NO: 301; y SEQ ID NO: 302 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 298.

[0264] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 303; SEQ ID NO: 304; y SEQ ID NO: 305 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 299.

[0265] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 298; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 299; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 300; SEQ ID NO: 301; y SEQ ID NO: 302) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 298; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 303; SEQ ID NO: 304; y SEQ ID NO: 305) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 299.

[0266] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab19, que comprende SEQ ID NO: 298 y SEQ ID NO: 299, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0267] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0268] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTASPVSAAVGATVTIN CQSSQSVYNDMDLAWFQQKPGQPPKLLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTE FTLTISGVQCDDAATYYCLGAFDDDADNT (SEQ ID NO: 314)

[0269] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLTRH AITWVRQAPGKGLEWIGCIWSGGSTYYATWAKGRFTISKTSTTVDLRITS PTTEDTATYFCARVIGDTAGYAYFTGLDL. (SEQ ID NO: 315)

[0270] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 316; SEQ ID NO: 317; y SEQ ID NO: 318 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 314, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 319; SEQ ID NO: 320; y SEQ ID NO: 321 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 315, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0271] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 316; SEQ ID NO: 317; y SEQ ID NO: 318 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad

(CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 314, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 319; SEQ ID NO: 320; y SEQ ID NO: 321 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 315, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0272] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 314. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 315.

[0273] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 316; SEQ ID NO: 317; y SEQ ID NO: 318 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 314.

[0274] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 319; SEQ ID NO: 320; y SEQ ID NO: 321 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 315.

87

[0275] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 314; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 315; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 316; SEQ ID NO: 317; y SEQ ID NO: 318) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 314; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 319; SEQ ID NO: 320; y SEQ ID NO: 321) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 315.

[0276] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab20, que comprende SEQ ID NO: 314 y SEQ ID NO: 315, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0277] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0278] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTIK CQASQSVYNWLSWYQQKPGQPPKLLIYTASSLASGVPSRFSGSGSGTEFT LTISGVECADAATYYCQQGYTSDVDNV (SEQ ID NO: 330)

[0279] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEEAGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSY
AMGWVRQAPGKGLEYIGIISSSGSTYYATWAKGRFTISQASSTTVDLKIT
SPTTEDSATYFCARGGAGSGGVWLLDGFDP. (SEQ ID NO: 331)

[0280] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 332; SEQ ID NO: 333; y SEQ ID NO: 334 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 330, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 335; SEQ ID NO: 336; y SEQ ID NO: 337 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 331, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0281] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 332; SEQ ID NO: 333; y SEQ ID NO: 334 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 330, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 335; SEQ ID NO: 336; y SEQ ID NO: 337 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 331, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0282] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 330. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 331.

[0283] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 332; SEQ ID NO: 333; y SEQ ID NO: 334 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 330.

[0284] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 335; SEQ ID NO: 336; y SEQ ID NO: 337 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 331.

[0285] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 330; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 331; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 332; SEQ ID NO: 333; y SEQ ID NO: 334) de la

región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 330; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 335; SEQ ID NO: 336; y SEQ ID NO: 337) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 331.

[0286] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab21, que comprende SEQ ID NO: 330 y SEQ ID NO: 331, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0287] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0288] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAKCADVVMTQTPASVSAAVGGTVTI NCQASENIYNWLAWYQQKPGQPPKLLIYTVGDLASGVSSRFKGSGSGTEF TLTISDLECADAATYYCQQGYSSSYVDNV (SEQ ID NO: 346).

[0289] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLND YAVGWFRQAPGKGLEWIGYIRSSGTTAYATWAKGRFTISATSTTVDLKIT SPTTEDTATYFCARGGAGSSGVWILDGFAP. (SEQ ID NO: 347)

[0290] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 348; SEQ ID NO: 349; y SEQ ID NO: 350 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 346, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 351; SEQ ID NO: 352; y SEQ ID NO: 353 las cuales

corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 347, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0291] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 348; SEQ ID NO: 349; y SEQ ID NO: 350 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 346, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 351; SEQ ID NO: 352; y SEQ ID NO: 353 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 347, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0292] La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 346. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 347.

[0293] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente

consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 348; SEQ ID NO: 349; y SEQ ID NO: 350 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 346.

[0294] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 351; SEQ ID NO: 352; y SEQ ID NO: 353 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 347.

[0295] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 346; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 347; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 348; SEQ ID NO: 349; y SEQ ID NO: 350) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 346; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 351; SEQ ID NO: 352; y SEQ ID NO: 353) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 347.

[0296] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab22, que comprende SEQ ID NO: 346 y SEQ ID NO: 347, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0297] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0298] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSSVSAAVGGTVTIN CQASQSVYQNNYLSWFQQKPGQPPKLLIYGAATLASGVPSRFKGSGSGTQ FTLTISDLECDDAATYYCAGAYRDVDS (SEQ ID NO: 362)

[0299] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFTST YYIYWVRQAPGKGLEWIACIDAGSSGSTYYATWVNGRFTISKTSSTTVTL QMTSLTAADTATYFCAKWDYGGNVGWGYDL. (SEQ ID NO: 363).

[0300] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 364; SEQ ID NO: 365; y SEQ ID NO: 366 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 362, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 367; SEQ ID NO: 368; y SEQ ID NO: 369 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 363, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0301] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 364; SEQ ID NO: 365; y SEQ ID NO: 366 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 362, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 367; SEQ ID NO: 368; y SEQ ID NO: 369 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 363, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0302] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 362. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 363.

[0303] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 364; SEQ ID NO: 365; y SEQ ID NO: 366 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 362.

[0304] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente

consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 367; SEQ ID NO: 368; y SEQ ID NO: 369 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 363.

[0305] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 362; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 363; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 364; SEQ ID NO: 365; y SEQ ID NO: 366) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 362; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 367; SEQ ID NO: 368; y SEQ ID NO: 369) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 363.

[0306] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab23, que comprende SEQ ID NO: 362 y SEQ ID NO: 363, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0307] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0308] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAFELTQTPSSVEAAVGGTVTIK CQASQSISSYLAWYQQKPGQPPKFLIYRASTLASGVPSRFKGSGSGTEFT LTISDLECADAATYYCQSYYDSVSNP. (SEQ ID NO: 378)

[0309] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPEGSLTLTCKASGLDLGTY
WFMCWVRQAPGKGLEWIACIYTGSSGSTFYASWVNGRFTISKTSSTTVTL
QMTSLTAADTATYFCARGYSGYGYFKL. (SEQ ID NO: 379)

[0310] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 380; SEQ ID NO: 381; y SEQ ID NO: 382 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 378, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 383; SEQ ID NO: 384; y SEQ ID NO: 385 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 379, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0311] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 380; SEQ ID NO: 381; y SEQ ID NO: 382 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 378, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 383; SEQ ID NO: 384; y SEQ ID NO: 385 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 379, o combinaciones de

estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0312] La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 378. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 379.

[0313] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 380; SEQ ID NO: 381; y SEQ ID NO: 382 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 378.

[0314] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 383; SEQ ID NO: 384; y SEQ ID NO: 385 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 379.

[0315] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de,

uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 378; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 379; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 380; SEQ ID NO: 381; y SEQ ID NO: 382) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 378; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 383; SEQ ID NO: 384; y SEQ ID NO: 385) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 379.

[0316] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab24, que comprende SEQ ID NO: 378 y SEQ ID NO: 379, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0317] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0318] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGVTFAIEMTQSPFSVSAAVGGTVSIS CQASQSVYKNNQLSWYQQKSGQPPKLLIYGASALASGVPSRFKGSGSGTE FTLTISDVQCDDAATYYCAGAITGSIDTDG. (SEQ ID NO: 394)

[0319] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGDLVKPGASLTLTCTTSGFSFSSS YFICWVRQAPGKGLEWIACIYGGDGSTYYASWAKGRFTISKTSSTTVTLQ MTSLTAADTATYFCAREWAYSQGYFGAFDL. (SEQ ID NO: 395)

[0320] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 396; SEQ ID NO: 397; y SEQ ID NO: 398 las cuales corresponden a las regiones que determinan la

complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 394, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 399; SEQ ID NO: 400; y SEQ ID NO: 401 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 395, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0321] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 396; SEQ ID NO: 397; y SEQ ID NO: 398 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 394, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 399; SEQ ID NO: 400; y SEQ ID NO: 401 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 395, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0322] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 394. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 395.

[0323] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 396; SEQ ID NO: 397; y SEQ ID NO: 398 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 394.

[0324] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 399; SEQ ID NO: 400; y SEQ ID NO: 401 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 395.

[0325] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 394; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 395; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 396; SEQ ID NO: 397; y SEQ ID NO: 398) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 394; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 399; SEQ ID NO: 400; y SEQ ID NO: 401) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 395.

[0326] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab25, que comprende SEQ ID NO: 394 y SEQ ID NO: 395, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0327] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0328] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVEAAVGGTVTIK CQASEDISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVSSRFKGSGSGTEYT LTISDLECADAATYYCQCTYGTISISDGNA. (SEQ ID NO: 410)

[0329] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSY FMTWVRQAPGEGLEYIGFINPGGSAYYASWVKGRFTISKSSTTVDLKITS PTTEDTATYFCARVLIVSYGAFTI. (SEQ ID NO: 411)

[0330] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 412; SEQ ID NO: 413; y SEQ ID NO: 414 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 410, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 415; SEQ ID NO: 416; y SEQ ID NO: 417 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 411, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0331] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 412; SEQ ID NO: 413; y SEQ ID NO: 414 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 410, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 415; SEQ ID NO: 416; y SEQ ID NO: 417 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 411, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0332] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 410. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 411.

[0333] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 412; SEQ ID NO: 413; y SEQ ID NO: 414 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 410.

[0334] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente

consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 415; SEQ ID NO: 416; y SEQ ID NO: 417 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 411.

[0335] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 410; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 411; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 412; SEQ ID NO: 413; y SEQ ID NO: 414) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 410; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 415; SEQ ID NO: 416; y SEQ ID NO: 417) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 411.

[0336] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab26, que comprende SEQ ID NO: 410 y SEQ ID NO: 411, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0337] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0338] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCDVVMTQTPASVSAAVGGTVTIK CQASEDIESYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVSSRFKGSGSGTEFT LTISDLECADAATYYCQCTYGIISISDGNA. (SEQ ID NO: 426)

[0339] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSY

FMTWVRQAPGEGLEYIGFMNTGDNAYYASWAKGRFTISKTSTTVDLKITS

PTTEDTATYFCARVLVVAYGAFNI. (SEQ ID NO: 427)

[0340] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 428; SEQ ID NO: 429; y SEQ ID NO: 430 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 426, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 431; SEQ ID NO: 432; y SEQ ID NO: 433 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 427, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0341] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 428; SEQ ID NO: 429; y SEQ ID NO: 430 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 426, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 431; SEQ ID NO: 432; y SEQ ID NO: 433 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 427, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los

anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0342] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 426. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 427.

[0343] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 428; SEQ ID NO: 429; y SEQ ID NO: 430 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 426.

[0344] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 341; SEQ ID NO: 342; y SEQ ID NO: 343 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 427.

[0345] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes:

la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 426; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 427; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 428; SEQ ID NO: 429; y SEQ ID NO: 430) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 426; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 431; SEQ ID NO: 432; y SEQ ID NO: 433) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 427.

[0346] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab27, que comprende SEQ ID NO: 426 y SEQ ID NO: 427, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0347] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0348] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSEPVGGTVSIS CQSSKSVMNNNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLASGVPSRFSGSGSGTQ FTLTISDVQCDDAATYYCQGGYTGYSDHGT. (SEQ ID NO: 442)

[0349] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVKPDETLTLTCTVSGIDLSSY PMNWVRQAPGKGLEWIGFINTGGTIVYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTS PTTEDTATYFCARGSYVSSGYAYYFNV. (SEQ ID NO: 443)

[0350] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 444; SEQ ID NO: 445; y SEQ ID NO: 446 las cuales corresponden a las regiones que determinan la

complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 442, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 447; SEQ ID NO: 448; y SEQ ID NO: 449 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 443, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0351] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 444; SEQ ID NO: 445; y SEQ ID NO: 446 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 442, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 447; SEQ ID NO: 448; y SEQ ID NO: 449 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 443, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0352] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 442. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 443.

[0353] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 444; SEQ ID NO: 445; y SEQ ID NO: 446 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 442.

[0354] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 447; SEQ ID NO: 448; y SEQ ID NO: 449 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 443.

[0355] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 442; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 443; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 444; SEQ ID NO: 445; y SEQ ID NO: 446) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 442; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 447; SEQ ID NO: 448; y SEQ ID NO: 449) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 443.

[0356] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab28, que comprende SEQ ID NO: 442 y SEQ ID NO: 443, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0357] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0358] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAAVLTQTPSPVSAAVGGTVSIS CQSSQSVYNNNWLSWFQQKPGQPPKLLIYKASTLASGVPSRFKGSGSGTQ FTLTISDVQCDDVATYYCAGGYLDSVI. (SEQ ID NO: 458)

[0359] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTY SINWVRQAPGKGLEWIGIIANSGTTFYANWAKGRFTVSKTSTTVDLKITS PTTEDTATYFCARESGMYNEYGKFNI. (SEQ ID NO: 459)

[0360] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 460; SEQ ID NO: 461; y SEQ ID NO: 462 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 458, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 463; SEQ ID NO: 464; y SEQ ID NO: 465 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 459, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0361] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 460; SEQ ID NO: 461; y SEQ ID NO: 462 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 458, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 463; SEQ ID NO: 464; y SEQ ID NO: 465 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 459, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0362] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 458. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 459.

[0363] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 460; SEQ ID NO: 461; y SEQ ID NO: 462 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 458.

[0364] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente

consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 463; SEQ ID NO: 464; y SEQ ID NO: 465 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 459.

[0365] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 458; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 459; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 460; SEQ ID NO: 461; y SEQ ID NO: 462) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 458; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 463; SEQ ID NO: 464; y SEQ ID NO: 465) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 459.

[0366] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab29, que comprende SEQ ID NO: 458 y SEQ ID NO: 459, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0367] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0368] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCASDMTQTPSSVSAAVGGTVTIN CQASENIYSFLAWYQQKPGQPPKLLIFKASTLASGVSSRFKGSGSGTQFT LTISDLECDDAATYYCQQGATVYDIDNN. (SEQ ID NO: 474)

[0369] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSAY
AMIWVRQAPGEGLEWITIIYPNGLTYYANWAKGRFTVSKTSTAMDLKITS
PTTEDTATYFCARDAESSKNAYWGYFNV. (SEQ ID NO: 475)

[0370] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 476; SEQ ID NO: 477; y SEQ ID NO: 478 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 474, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 479; SEQ ID NO: 480; y SEQ ID NO: 481 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 475, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0371] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 476; SEQ ID NO: 477; y SEQ ID NO: 478 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 474, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 479; SEQ ID NO: 480; y SEQ ID NO: 481 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 475, o combinaciones de

estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0372] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 474. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 475.

[0373] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 476; SEQ ID NO: 477; y SEQ ID NO: 478 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 474.

[0374] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 479; SEQ ID NO: 480; y SEQ ID NO: 481 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 475.

[0375] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de,

uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 474; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 475; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 476; SEQ ID NO: 477; y SEQ ID NO: 478) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 474; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 479; SEQ ID NO: 480; y SEQ ID NO: 481) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 475.

[0376] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab30, que comprende SEQ ID NO: 474 y SEQ ID NO: 475, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0377] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0378] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCASDMTQTPSSVSAAVGGTVTIN CQASENLYSFLAWYQQKPGQPPKLLIFRASTLASGVSSRFKGSGSGTQFT LTISDLECDDAATYYCQQGATVYDIDNN. (SEQ ID NO: 490)

[0379] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación:
METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSAY AMIWVRQAPGEGLEWITIIYPNGITYYANWAKGRFTVSKTSTAMDLKITS PTTEDTATYFCARDAESSKNAYWGYFNV. (SEQ ID NO: 491)

[0380] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 492; SEQ ID NO: 493; y SEQ ID NO: 494 las cuales corresponden a las regiones que determinan la

complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 490, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 495; SEQ ID NO: 496; y SEQ ID NO: 497 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 491, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0381] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 492; SEQ ID NO: 493; y SEQ ID NO: 494 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 490, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 495; SEQ ID NO: 496; y SEQ ID NO: 497 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 491, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0382] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 490. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 491.

110

[0383] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 492; SEQ ID NO: 493; y SEQ ID NO: 494 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 490.

[0384] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 495; SEQ ID NO: 496; y SEQ ID NO: 497 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 491.

[0385] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 490; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 491; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 492; SEQ ID NO: 493; y SEQ ID NO: 494) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 490; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 495; SEQ ID NO: 496; y SEQ ID NO: 497) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 491.

[0386] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab31, que comprende SEQ ID NO: 490 y SEQ ID NO: 491, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0387] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0388] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAIEMTQTPSPVSAAVGGTVTIN CQASESVFNNMLSWYQQKPGHSPKLLIYDASDLASGVPSRFKGSGSGTQF TLTISGVECDDAATYYCAGYKSDSNDGDNV. (SEQ ID NO: 506)

[0389] La invención también contempla anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia que se expone a continuación: METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNRN SITWVRQAPGEGLEWIGIITGSGRTYYANWAKGRFTISKTSTTVDLKMTS PTTEDTATYFCARGHPGLGSGNI. (SEQ ID NO: 507)

[0390] La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 508; SEQ ID NO: 509; y SEQ ID NO: 510 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de la cadena liviana de SEQ ID NO: 506, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 511; SEQ ID NO: 512; y SEQ ID NO: 513 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada SEQ ID NO: 507, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0391] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, tales como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las

112

secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 508; SEQ ID NO: 509; y SEQ ID NO: 510 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 506, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 511; SEQ ID NO: 512; y SEQ ID NO: 513 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 507, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y secuencias variables de las cadenas pesada y liviana expuestas anteriormente.

[0392] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido SEQ ID NO: 506. En otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten, de la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 507.

[0393] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 508; SEQ ID NO: 509; y SEQ ID NO: 510 que corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 506.

[0394] En aún otra implementación de la invención los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 511; SEQ ID NO: 512; y SEQ ID NO: 513 que corresponden a las regiones que

determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hipervariables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 507.

[0395] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todo de los fragmentos de anticuerpo siguientes: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 506; La región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 507; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 508; SEQ ID NO: 509; y SEQ ID NO: 510) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 506; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 511; SEQ ID NO: 512; y SEQ ID NO: 513) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 507.

[0396] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab32, que comprende SEQ ID NO: 506 y SEQ ID NO: 507, y que tiene por lo menos una de las actividades biológicas expuestas en este documento.

[0397] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia expuesta a continuación:

[0398] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASSVSAAVGGTVTIN CQSSQSVYNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYTASSLASGVPSRFKGSGSGTQF TLTISEVQCDDAATYYCQGYYSGPIIT. (SEQ ID NO: 522)

[0399] Esta invención incluye también anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLNNYYIQWV
RQAPGEGLEWIGIIYAGGSAYYATWANGRFTIAKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYF
CARGTFDGYEL (SEQ ID NO: 523).

[0400] La invención contempla además anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 524; SEQ ID NO: 525; y SEQ ID NO: 526, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 522, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 527; SEQ ID NO: 528; y SEQ ID NO: 529 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 523, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de cadenas pesada y liviana establecidas anteriormente.

[0401] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 524; SEQ ID NO: 525; y SEQ ID NO: 526 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 522, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 527; SEQ ID NO: 528; y SEQ ID NO: 529, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 523, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de cadenas pesada y liviana establecidas anteriormente.

[0402] La invención contempla también fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 522. En otra implementación de la invención, los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 523.

[0403] En una implementación adicional de la invención, fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 524; SEQ ID NO: 525; y SEQ ID NO: 526, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 522.

[0404] En una implementación adicional de la invención, fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 527; SEQ ID NO: 528; y SEQ ID NO: 529, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 523.

[0405] La invención también contempla fragmentos del anticuerpo los cuales incluyen uno o más de los fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una, dos, tres o más, incluyendo todos los fragmentos siguientes del anticuerpo: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 522; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 523; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 524; SEQ ID NO: 525; y SEQ ID NO: 526) de la

región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 522; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 527; SEQ ID NO: 528; y SEQ ID NO: 529) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 523.

[0406] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab33, que comprende SEQ ID NO: 522 y SEQ ID NO: 523, y tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

[0407] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia establecida a continuación:

[0408] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTPSPVSVPVGDTVTISCQSSES VYSNNLLSWYQQKPGQPPKLLIYRASNLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTISGAQCDD AATYYCQGYYSGVINS (SEQ ID NO: 538)

[0409] La invención también incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYFMSWV RQAPGEGLEYIGFINPGGSAYYASWASGRLTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCA RILIVSYGAFTI (SEQ ID NO: 539).

[0410] La invención contempla adicionalmente anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 540; SEQ ID NO: 541; y SEQ ID NO: 542, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 538, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 543; SEQ ID NO: 544; y SEQ ID NO: 545, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID

NO: 539, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de cadenas pesada y liviana establecidas anteriormente.

[0411] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 540; SEQ ID NO: 541; y SEQ ID NO: 542, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 538, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 543; SEQ ID NO: 544; y SEQ ID NO: 545, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 539, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de cadenas pesada y liviana establecidas anteriormente.

[0412] La invención contempla también fragmentos del anticuerpo que tiene especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 538. En otra implementación de la invención, los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 539.

[0413] En una implementación adicional de la invención, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de

SEQ ID NO: 540; SEQ ID NO: 541; y SEQ ID NO: 542, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 538.

[0414] En una implementación adicional de la invención, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 543; SEQ ID NO: 544; y SEQ ID NO: 545 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 539.

[0415] La invención contempla también fragmentos del anticuerpo los cuales incluyen uno o más de los fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una de las implementaciones de la invención, fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más incluyendo todos los fragmentos siguientes del anticuerpo: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 538; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 539; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 540; SEQ ID NO: 541; y SEQ ID NO: 542) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 538; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 543; SEQ ID NO: 544; y SEQ ID NO: 545) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 539.

[0416] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab34, que comprende SEQ ID NO: 538 y SEQ ID NO: 539, y que tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

[0417] En otra implementación, la invención incluye anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia establecida a continuación:

[0418] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQAT ESIGNELSWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTITGVECDDA ATYYCQQGYSSANIDNA (SEQ ID NO: 554)

[0419] La invención incluye también anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSKYYMSWV RQAPEKGLKYIGYIDSTTVNTYYATWARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFC ARGSTYFTDGGHRLDL (SEQ ID NO: 555).

[0420] La invención contempla adicionalmente anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 556; SEQ ID NO: 557; y SEQID NO: 558 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 554, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 559; SEQ ID NO: 560; y SEQ ID NO: 561, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 555, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de cadenas pesada y liviana establecidas anteriormente.

[0421] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, como por ejemplo anticuerpos quiméricos que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 556; SEQ ID NO: 557; y SEQ ID NO: 558, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 554, y/o una o más de las secuencias de

polipéptido de SEQ ID NO: 559; SEQ ID NO: 560; y SEQ ID NO: 561, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 555, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de cadenas pesada y liviana establecidas anteriormente.

[0422] La invención contempla también fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En otra implementación de la invención, fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 554. En otra implementación de la invención, fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente constan de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 555.

[0423] En una implementación adicional de la invención, fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 556; SEQ ID NO: 557; y SEQ ID NO: 558, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 554.

[0424] En una implementación adicional de la invención, fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 559; SEQ ID NO: 560; y SEQ ID NO: 561, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 555.

[0425] La invención contempla también fragmentos del anticuerpo los cuales incluyen uno o más de los fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una de las implementaciones de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una, dos, tres o más, incluyendo todos los fragmentos siguientes del anticuerpo: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 554; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 555; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 556; SEQ ID NO: 557; y SEQ ID NO: 558) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 554; y las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 559; SEQ ID NO: 560; y SEQ ID NO: 561) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 555.

[0426] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab35, que comprende SEQ ID NO: 554 y SEQ ID NO: 555, y que tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

[0427] En otra implementación, la invención incluye los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena liviana que comprende la secuencia establecida a continuación:

[0428] MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQAT ESIGNELSWYQQKPGQAPKLLIYSASTLASGVPSRFKGSGSGTQFTLTITGVECDDA ATYYCQQGYSSANIDNA (SEQ ID NO: 570)

[0429] La invención también incluye los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 y que poseen una secuencia variable de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación:

METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSTYNMGW VRQAPGKGLEWIGSITIDGRTYYASWAKGRFTVSKSSTTVDLKMTSLTTGDTATYF CARILIVSYGAFTI (SEQ ID NO: 571).

[0430] La invención contempla adicionalmente los anticuerpos que comprenden uno o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 572; SEQ ID NO: 573; y SEQ ID NO: 574, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 570, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 575; SEQ ID NO: 576; y SEQ ID NO: 577, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 571, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y las secuencias variables de cadenas pesada y liviana establecidas anteriormente.

[0431] En otra implementación, la invención contempla otros anticuerpos, como por ejemplo anticuerpos quiméricos, que comprenden una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 572; SEQ ID NO: 573; y SEQ ID NO: 574, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 570, y/o una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 575; SEQ ID NO: 576; y SEQ ID NO: 577, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 571, o combinaciones de estas secuencias de polipéptido. En otra implementación de la invención, los anticuerpos de la invención incluyen combinaciones de las CDRs y de las secuencias variables de cadenas pesada y liviana establecidas anteriormente.

[0432] La invención contempla también fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención,

los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 570. En otra implementación de la invención, los fragmentos del anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la secuencia de polipéptido de SEQ ID NO: 571.

[0433] En una implementación adicional de la invención, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 572; SEQ ID NO: 573; y SEQ ID NO: 574 las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 570.

[0434] En una implementación adicional de la invención, los fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polipéptido de SEQ ID NO: 575; SEQ ID NO: 576; y SEQ ID NO: 577, las cuales corresponden a las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 571.

[0435] La invención contempla también fragmentos del anticuerpo los cuales incluyen uno o más de los fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En otra implementación de la invención, los fragmentos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de una, dos, tres o más, incluyendo todos los fragmentos siguientes del anticuerpo: la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 570; la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 571; las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 572; SEQ ID NO: 573; y SEQ ID NO: 574) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 570; y las regiones que

determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 575; SEQ ID NO: 576; y SEQ ID NO: 577) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 571.

[0436] En una implementación preferida de la invención, el anticuerpo anti-IL-6 es Ab36, que comprende SEQ ID NO: 570 y SEQ ID NO: 571, y que tiene al menos una de las actividades biológicas establecidas en este documento.

[0437] Tales fragmentos del anticuerpo pueden presentarse en una o más de las siguientes formas no limitantes: Fab, Fab', F $(ab')_2$, Fv y formas de anticuerpo Fv de cadena simple. En una implementación preferida, los anticuerpos anti-IL-6 descritos en este documento comprenden adicionalmente la secuencia constante de la cadena liviana kappa, que incluye la secuencia establecida a continuación:

[0438] VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 586).

[0439] En otra implementación preferida, los anticuerpos anti-IL-6 descritos en este documento comprenden adicionalmente la secuencia constante de polipéptido de la cadena pesada gamma-1 que incluye la secuencia establecida abajo:

[0440] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO: 588).

[0441] En otra implementación, la invención contempla un anticuerpo anti-IL-6 aislado que comprende una secuencia de polipéptido V_H seleccionada de un grupo que está compuesto por: SEQ ID NO: 3, 18, 19, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 117, 118, 123, 139, 155, 171, 187, 203, 219, 235, 251, 267, 283, 299, 315, 331, 347, 363, 379, 395, 411, 427, 443, 459, 475, 491, 507, 523, 539, 555 y SEQ ID NO: 571; y que comprende adicionalmente una secuencia de polipéptido V_L seleccionada de un grupo que está compuesto por: SEQ ID NO: 2, 20, 21, 37, 53, 69, 85, 101, 119, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458,474, 490, 506, 522, 538, 554 y SEQ ID NO: 570 o una variante de esto, en donde uno o más de los residuos de la estructura (Residuos FR) en el mencionado polipéptido V_H o V_L se ha sustituido con otro residuo de amino ácido, que resulta en un anticuerpo anti-IL-6 que enlaza específicamente a IL-6. La invención contempla formas humanizadas y quiméricas de estos anticuerpos. Los anticuerpos quiméricos pueden incluir un Fc derivado de las regiones constantes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 o IgG19.

[0442] En una implementación de la invención, los anticuerpos o los polipéptidos V_H o V_L se originan o se seleccionan a partir de una o más poblaciones de células B de conejo, previamente a la iniciación del proceso de humanización referenciado en este documento.

[0443] En otra implementación de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 y los fragmentos de los mismos tienen especificidad enlazante para proteína humana IL-6 de homólogos primates. Ejemplos no limitantes de homólogos primates de la proteína humana IL-6 son IL-6 obtenidas de *Macaca fascicularis* (conocido también como mono cinomolgus) y el mono Rhesus. En otra implementación de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 y los fragmentos de los mismos inhiben la asociación de IL-6 con IL-6R, y/o la producción de complejos IL-

6/IL-6R/gp130 y/o la producción de multímeros IL-6/IL-6R/gp130 y/o se oponen a los efectos biológicos de uno o más de los anteriores.

[0444] Como se estableció en el párrafo [0062] de este documento, los anticuerpos y los fragmentos de estos pueden modificarse de forma post-traduccional para añadir mitades de efectores tales como enlazantes químicos, mitades detectables como por ejemplo colorantes fluorescentes, enzimas, sustratos, materiales bioluminescentes, materiales radioactivos y mitades quimio luminescentes, o mitades funcionales, como por ejemplo estreptavidina, avidina, biotina, una cito toxina, un agente cito tóxico, y materiales radioactivos.

[0445] En cuanto a las mitades detectables, enzimas adicionales ejemplares incluyen, pero no se restringen sólo a éstas, peroxidasa de rábano, acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina, *beta*-galactosidasa y luciferasa. Materiales fluorescentes adicionales ejemplares incluyen, pero no se restringen sólo a éstos, rodamina, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, umbeliferona, diclorotriazinilamina, ficoeritrina y cloruro de dansilo. Mitades quimio luminiscentes adicionales ejemplares incluyen, pero no se restringen sólo a éstas, luminol. Materiales bioluminescentes adicionales ejemplares incluyen, pero no se restringen sólo a éstos, luciferina y aequorina. Materiales radioactivos adicionales ejemplares incluyen, pero no se restringen sólo a éstos, yodo 125 (^{125}I), carbono 14 (^{14}C), azufre 35 (^{35}S), tritio (^{3}H) y fósforo 32 (^{32}P).

[0446) En cuanto a las mitades funcionales, agentes citotóxicos ejemplares incluyen, pero no se restringen sólo a éstos, metotrexato, aminopterina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil decarbazina; alquilantes tales como mecloretamina, tioepa clorambucil, mefalan, carmustina (BSNU), mitomicina C, lomustina (CCNU), 1-metilnitrosourea, ciclotosfamida, mecloretamina, busulfan, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C, cis-diclorodiamina de platino (II) (DDP), cisplatina y carboplatina (paraplatina); las

antraciclinas incluyen daunorubicina (anteriormente daunomicina), doxorubicina (adriamicina), detorubicina, carminomicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona y bisantreno; los antibióticos incluyen dactinomicina (actinomicina D), bleomicina, caliqueamicina, mitramicina y antramicina (AMC); y agentes antimitóticos tales como los alcaloides de vinca, vincristina y vinblastina. Otros agentes citotóxicos incluyen paclitaxel (taxol), ricina, exotoxina de pseudomonas , gemcitabina, citochalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio (etidium), emetina, etoposida, tenoposida, colquicina, dihidroxi-antracin-diona, 1-dehidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propanolol, puromicina, procarbazina, hidroxiurea, asparaginasa, corticosteroides, mitotano (O, P'-(DDD)), interferonas, y mezclas de estos agentes citotóxicos.

[0447] Agentes citotóxicos adicionales incluyen, pero no se restringen sólo a éstos, agentes quimio terapéuticos tales como carboplatina, cisplatina, paclitaxel, gemcitabina, caliqueamicina, doxorubicina, 5-fluorouracilo, mitomicina C, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina y bleomicina. Enzimas tóxicas provenientes de plantas y bacterias tales como ricina, toxina de difteria y toxina de *Pseudomonas* pueden conjugarse con los anticuerpos humanizados, o con fragmentos enlazantes de los mismos, para generar reactivos exterminadores de células de tipo específico (Youle, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5483 (1980); Gilliland, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980); Krolick, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980)).

[0448] Otros agentes citotóxicos incluyen ribonucleasas citotóxicas como las describe Goldenberg en U. S. Pat. No. 6, 653,104. Las implementaciones de la invención también tienen que ver con radio-inmunoconjugados, en donde un radionúclido, que emite partículas alfa o beta, se acopla de forma estable con el anticuerpo, o fragmentos enlazantes del mismo, con o sin el uso de agentes formadores de complejos. Los radionúclidos mencionados incluyen beta-emisores tales como fósforo-32 (^{32}P), escandio-47 (^{47}Sc), cobre-67 (^{67}Cu), galio-67 (^{67}Ga),

itrio-88 (^{88}Y), itrio-90 (^{90}Y), yodo-125 (^{125}I), yodo-131 (^{131}I), samario-153 (^{153}Sm), lutecio-177 (^{177}Lu), renio-186 (^{186}Re) o renio-188 (^{188}Re) y alfa-emisores tales como astatino-211 (^{211}At), plomo-212 (^{212}Pb), bismuto-212 (^{212}Bi) o -213 (^{213}Bi) o actinio-225 (^{225}Ac).

[0449] En el arte se conocen los métodos para conjugar un anticuerpo o un fragmento enlazante del mismo con una mitad detectable y las semejantes, como por ejemplo aquellos métodos descritos por Hunter *et al*, Nature 144:945 (1962); David *et al*, Biochemistry 13: 1014 (1974); Pain *et al*, J. Immunol. Meth. 40: 219 (1981); y Nygren, J., Histochem. And Cytochem. 30: 407 (1982).

[0450] Las implementaciones descritas en este documento incluyen además variantes y equivalentes que son sustancialmente homólogos a los anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, diacuerpos, SMIPs, camel-cuerpos, nano-cuerpos, IgNAR, polipéptidos, regiones variables y CDRs establecidos en este documento. Estos pueden contener, e.g., mutaciones de sustitución conservadora, (i.e., la sustitución de uno o más aminoácidos por aminoácidos similares). Por ejemplo, la sustitución conservadora se refiere a la sustitución de un aminoácido con otro dentro de la misma clase general, e.g., un aminoácido acídico con otro aminoácido acídico, un aminoácido básico con otro aminoácido básico, o un aminoácido neutro con otro aminoácido neutro. Es bien conocido en el arte, lo que se pretende con una sustitución conservadora de aminoácidos.

[0451] En otra implementación, la invención contempla secuencias de polipéptido que tienen al menos 90% o mayor homología de secuencia con una o más de las secuencias de polipéptido de fragmentos del anticuerpo, regiones variables y CDRs establecidos en este documento. Con mayor preferencia, la invención contempla secuencias de polipéptido que tienen al menos 95% o mayor homología de secuencia, aún con mucha más preferencia al menos 98% o mayor homología de secuencia y todavía con muchísima más preferencia al menos 99%

o mayor homología de frecuencia con una o más de las secuencias de polipéptido de fragmentos del anticuerpo, regiones variables y CDRs establecidos en este documento. Los métodos para determinar la homología entre secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos son bien conocidos por aquellos con experiencia corriente en el arte.

[0452] En otra implementación, la invención contempla además los homólogos de polipéptido de los fragmentos del anticuerpo enumerados anteriormente, las regiones variables y las CDRs establecidas en este documento, que además tienen actividad anti-IL-6. Ejemplos, no limitantes, de actividad anti-IL-6 se establecen en este documento, por ejemplo, en los párrafos [0731] – [0736] *infra*.

[0453] En otra implementación, la invención contempla además la generación y la utilización de anticuerpos anti-idiotípicos que enlazan cualquiera de las secuencias anteriormente citadas. En una implementación ejemplar, el anticuerpo anti-idiotípico mencionado podría administrarse a un sujeto que ha recibido un anticuerpo anti-IL-6 para modular, reducir o neutralizar, el efecto del anticuerpo anti-IL-6. Los anticuerpos anti-idiotípicos mencionados podrían también ser útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos anti-IL-6. Un uso adicional ejemplar de los anticuerpos anti-idiotípicos mencionados es para la detección de los anticuerpos anti-IL-6 de la presente invención, por ejemplo para monitorear los niveles de los anticuerpos anti-IL-6 presentes en la sangre de un sujeto o en otros fluidos del cuerpo.

[0454] La presente invención contempla también los anticuerpos anti-IL-6 que contienen cualquiera de las secuencias de polipéptido o de polinucleótido descritos en este documento, sustituidos por cualquiera de las otras secuencias de polinucleótido descritas en este documento. Por ejemplo, sin limitación a eso, la presente invención contempla anticuerpos que contienen la combinación de

cualquiera de las secuencias de cadena liviana variable y cadena pesada variable descritas en este documento, y contempla además anticuerpos que resultan de la sustitución de cualquiera de las secuencias CDR descritas en este documento por cualquiera de las otras secuencias CDR descritas en este documento.

Implementaciones Adicionales Ejemplares de la Invención

[0455] En otra implementación, la invención contempla uno o más de los anticuerpos anti-humanos IL-6 o fragmento del anticuerpo, el cual enlaza específicamente con el mismo epítope(s) lineal o conformacional y/o compite por enlazar con el mismo epítope(s) lineal o conformacional sobre un polipéptido humano intacto IL-6 o un fragmento del mismo, como un anticuerpo anti-humano IL-6 seleccionado de un grupo que está compuesto por Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, y Ab36. En una implementación preferida el anticuerpo anti-humano IL-6, o el fragmento, enlaza específicamente con el mismo epítope(s) lineal o conformacional y/o compite por enlazar con el mismo epítope(s) lineal o conformacional sobre un polipéptido humano intacto IL-6 o un fragmento del mismo como Ab1.

[0456] En otra implementación de la invención, el anticuerpo anti-humano IL-6 el cual enlaza específicamente a los mismos epítopes lineales o conformacionales sobre un polipéptido intacto IL-6 o un fragmento del mismo, que está (están) enlazados específicamente por Ab1, enlaza a un epítope(s) IL-6 verificado mediante mapeo epitópico, utilizando fragmentos superpuestos de péptido lineal, los cuales se extienden a lo largo de la longitud completa del polipéptido IL-6 nativo humano. En otra implementación de la invención, el epítope IL-6 comprende, o alternativamente consta de, uno o más residuos contenidos en fragmentos IL-6 seleccionados a partir de aquellos que incluyen respectivamente

residuos de aminoácidos 37-51, residuos de aminoácidos 70-84, residuos de aminoácidos 169-183, residuos de aminoácidos 31-45 y/o residuos de aminoácidos 58-72.

[0457] La invención se orienta también hacia un anticuerpo anti-IL-6 que enlaza con el mismo epítope IL-6 y/o compite con un anticuerpo anti-IL-6 por enlazar a IL-6, como un anticuerpo o un fragmento del anticuerpo divulgado en este documento, incluyendo pero no restringido a un anticuerpo anti-IL-6 seleccionado a partir de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, y Ab36.

[0458] En otra implementación, la invención se orienta también hacia un anticuerpo anti-IL-6 aislado o un fragmento del anticuerpo que comprende una o más de las CDRs contenidas en las secuencias de polipéptido V_H seleccionadas a partir del grupo que está compuesto por: SEQ ID NO: 3, 18, 19, 22, 38, 54,70, 86, 102, 117, 118, 123, 139, 155, 171,187, 203, 219, 235, 251, 267, 283, 299, 315, 331, 347, 363, 379, 395, 411, 427, 443, 459, 475, 491, 507, 523, 539, 555 y SEQ ID NO: 571 y/o una o más de las CDRs contenidas en la secuencia de polipéptido V_L que está compuesta por: 2, 20, 21, 37, 53, 69, 85, 101, 119, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554 y SEQ ID NO: 570.

[0459] En una implementación de la invención, el anticuerpo anti-humano IL-6 tratado en los dos párrafos previos comprende al menos 2 regiones que determinan la complementariedad (CDRs) en cada una de las regiones, la variable liviana y la variable pesada, las cuales son idénticas a aquellas contenidas en el anticuerpo anti-humano IL-6 seleccionado del grupo que está compuesto por: Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15,

Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, y Ab36.

[0460] En una implementación preferida, el anticuerpo anti-humano IL-6 tratado anteriormente comprende al menos 2 regiones que determinan la complementariedad (CDRs) en cada una de las regiones, la variable liviana y la variable pesada las cuales son idénticas a aquellas contenidas en Ab1. En otra implementación, todas las CDRs del anticuerpo anti-humano IL-6 tratado anteriormente son idénticas a las CDRs contenidas en un anticuerpo anti-humano IL-6 seleccionado del grupo que está compuesto por Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25, Ab26, Ab27, Ab28, Ab29, Ab30, Ab31, Ab32, Ab33, Ab34, Ab35, y Ab36. En una implementación preferida de la invención, todas las CDRs del anticuerpo anti-humano IL-6 tratado anteriormente son idénticas a las CDRs contenidas en Ab1.

[0461] La invención contempla además que uno o más de los anticuerpos anti-humanos IL-6 tratados anteriormente estén aglicosilados; que contienen una región Fc que se ha modificado para alterar la función efectora, la vida media, la proteólisis, y/o la glicosilación; son humanos, humanizados, de cadena simple o quiméricos; y son un anticuerpo humanizado derivado de un anticuerpo anti-humano IL-6 de conejo (padre).

[0462] La invención contempla además uno o más anticuerpos anti-humanos IL-6 en donde las regiones marco (FRs) en la región variable liviana y las regiones variables pesadas del anticuerpo mencionado son respectivamente FRs humanas las cuales no están modificadas, o las cuales se han modificado por la sustitución de cómo máximo 2 ó 3 residuos FR humanos en la región variable de cadenas liviana o pesada, con los correspondientes residuos FR del anticuerpo del conejo padre, y en donde las mencionadas FRs humanas se han derivado de

secuencias variables de cadenas pesada y liviana de anticuerpos humanos, las cuales se han seleccionado de una librería de secuencias de anticuerpos de línea germinal humana, con base en su nivel alto de homología con las correspondientes regiones variables de cadenas pesada o liviana de conejo, relacionadas con otras secuencias de anticuerpos de línea germinal humana contenidos en la librería.

[0463] En una implementación de la invención, el anticuerpo anti-humano IL-6 o el fragmento se enlaza específicamente a la IL-6 que expresa células humanas y/o que circula moléculas in vivo IL-6 solubles, incluyendo IL-6 expresada en o por células humanas, en un paciente con una enfermedad asociada con células que expresan IL-6.

[0464] En otra implementación, la enfermedad se selecciona a partir de fatiga general, fatiga inducida con ejercicio, fatiga relacionada con cáncer, fatiga relacionada con enfermedad inflamatoria, síndrome de fatiga crónica, caquexia relacionada con cáncer, caquexia cardíaca, caquexia respiratoria, caquexia renal, caquexia relacionada con la edad, artritis reumatoide, eritematosis del lupus sistémico (SLE), artritis idiopática juvenil sistémica, psoriasis, artropatía psoriática, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestinal (IBD), polimialgia reumática, arteritis de células gigantes, vasculitis autoinmune, enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD), síndrome de Sjogren, enfermedad de Still de comienzo en el adulto, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica, osteoartritis, osteoporosis, enfermedad ósea de Paget, osteoartritis, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no- Hodgkin, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de células renales, enfermedad de Castleman multicéntrica, cáncer de ovario, resistencia al medicamento en quimioterapia del cáncer, toxicidad por quimioterapia del cáncer, enfermedad isquémica del corazón, aterosclerosis, obesidad, diabetes, asma, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebro vascular, fiebre, respuesta de fase aguda, alergias, anemia,

anemia de inflamación (Anemia de enfermedad crónica), hipertensión, depresión, depresión asociada con una enfermedad crónica, trombosis, trombocitosis, falla cardíaca aguda, síndrome metabólico, aborto, obesidad, prostatitis crónica, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria pélvica, daño por reperfusión, rechazo al trasplante, enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD), influenza aviar, viruela, influenza pandémica, síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), síndrome respiratorio agudo severo (SARS), sepsis, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En una implementación preferida, la enfermedad se selecciona a partir de un cáncer, desorden inflamatorio, desorden viral, o desorden autoinmune. En una implementación particularmente preferida, la enfermedad es artritis, caquexia, y síndrome debilitante.

[0465] La invención contempla además anticuerpos anti-humanos IL-6 o fragmentos unidos directamente o indirectamente a una marca detectable o un agente terapéutico.

[0466] La invención contempla también una o más secuencias de ácidos nucleicos las cuales resultan en la expresión de un anticuerpo anti-humano IL-6 o un fragmento del anticuerpo como se estableció anteriormente, incluyendo a aquellos que comprenden, o alternativamente consisten de, codones de levaduras o humanos preferidos. La invención contempla también vectores (que incluye vectores plásmidos o virales recombinantes) que comprenden la(s) secuencia(s) mencionada(s) de ácidos nucleicos. La invención también contempla células huésped o células huésped recombinantes que expresan al menos uno de los anticuerpos establecidos anteriormente, que incluyen células de mamífero, levaduras, bacterianas y de insecto. En una implementación preferida, la célula huésped es una célula de levadura. En una implementación adicional preferida, la célula de levadura es una célula diploide de levadura. En una implementación más preferida, la célula de levadura es una levadura Pichia.

[0467] La invención contempla también un método de tratamiento que comprende la administración, a un paciente con una enfermedad o condición asociada con células que expresan IL-6, de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un anticuerpo anti-humano IL-6 o un fragmento. Las enfermedades que pueden tratarse se presentan en la lista no limitante establecida anteriormente. En una implementación preferida, la enfermedad se selecciona a partir de un cáncer, enfermedad autoinmune, o condición inflamatoria. En una implementación particularmente preferida, la enfermedad es cáncer o infección viral. En otra implementación el tratamiento incluye además la administración de otro agente o régimen terapéuticos seleccionados a partir de quimioterapia, radioterapia, administración de citoquinas o terapia génica.

[0468] La invención contempla además un método de diagnóstico por imágenes in vivo el cual detecta la presencia de células las cuales expresan IL-6, que comprende la administración de una cantidad diagnosticablemente efectiva de al menos un anticuerpo anti-humano IL-6. En una implementación, la administración mencionada incluye además la administración de un radionúclido o fluoróforo que facilita la detección del anticuerpo en los sitios de la enfermedad que expresan IL-6. En otra implementación de la invención, el método de diagnóstico por imágenes in vivo se utiliza para detectar tumores que expresan IL-6 o metástasis, o se utiliza para detectar la presencia de sitios de desórdenes autoinmunes asociados con células que expresan IL-6. En una implementación adicional, los resultados del mencionado método de diagnóstico por imágenes in vivo se utilizan para facilitar el diseño de un régimen terapéutico apropiado, incluyendo regímenes terapéuticos que comprenden radioterapia, quimioterapia o una combinación de los mismos.

Polinucleótidos que codifican polipéptidos del anticuerpo anti-IL-6

[0469] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En

una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 2:

[0470] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCGGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTA
ACAATGAATTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTG
ATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGT
GGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTCTGAGGAATATTGATAATGCTTT
CGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCT
TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGT
GCCTGCTGAATAACTT (SEQ ID NO: 10)

[0471] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 3:

[0472] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACG
TGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATT
TATGGTAGTGATGAAACGGCCTACGCGACCTGGGCGATAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAA
TTTAACTTGTGGGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAA
GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG (SEQ ID NO: 11).

[0473] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para

IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 13; y SEQ ID NO: 14 las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 2.

[0474] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; y SEQ ID NO: 17, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 3.

[0475] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 10 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 2; el polinucleótido SEQ ID NO: 11 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 3; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 13; y SEQ ID NO: 14) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 10; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; y SEQ ID NO: 17) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 11.

[0476] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 21:

[0477] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGG
AGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGACCATT
TACAGTTGGTTATCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTACCAGGCATCCGATCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGATTCAGCGGCA
GTGGGGCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGAT
GCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTGGTAGTAATGTTGATAATGTT
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGT
CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGT
GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG (SEQ ID NO: 29)

[0478] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 22:

[0479] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTG
GGACACCCCTGACACTTACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATGACCATG
CAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATTC
ATTAATAGTGGTGGTAGCGCACGCTACGCGAGCTGGGCAGAAGGCCGATTCAC
CATCTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCG
AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGTCAGAGGGGGTGCTGTTTGGAGTATTCATA
GTTTTGATCCCTGGGGCCCAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCA
AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG (SEQ ID NO: 30).

[0480] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; y SEQ ID NO: 33, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 21.

[0481] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 35; y SEQ ID NO: 36 las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 22.

[0482] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 29 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 21; el polinucleótido SEQ ID NO: 30 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 22; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; y SEQ ID NO: 33) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 29; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 35; y SEQ ID NO: 36) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 30.

140

[0483] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 37:

[0484] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATGACAACAACTACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCGTG
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCACAGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTATTGTGCAGGCGTTTATGATGATGATAGTGATAATGC
CTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTG
TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG
TGTGCCTGCTGAATAACTTCT (SEQ ID NO: 45)

[0485] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 38:

[0486] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTGGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACCCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGTCTACTACA
TGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATTCATT
ACAATGAGTGATAATATAAATTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTACAATGGGTCGG
TTGGATCTCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAG
GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG (SEQ ID NO: 46).

[0487] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 47; SEQ ID NO: 48; y SEQ ID NO: 49, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 37.

[0488] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótidode SEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 51; y SEQ ID NO: 52, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 38.

[0489] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 45 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 37; el polinucleótido SEQ ID NO: 46 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 38; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 47; SEQ ID NO: 48; y SEQ ID NO: 49) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 37; y polinucleótidos que codifican las regiones que

determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 51; y SEQ ID NO: 52) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 38.

[0490] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 53:

[0491] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCATATGTGACCCTGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTATC
TGCACCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATGAGAACAACTATTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGATTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATTACAGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTATTGTGCAGGCGTTTATGATGATGATAGTGATGATGC
CTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTG
TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG
TGTGCCTGCTGAATAACTT (SEQ ID NO: 61)

[0492] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 54:

[0493] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTGGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTAACGCCTG GAGGAACCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATGCCTACT ACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATTC ATTACTCTGAATAATAATGTAGCTTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCAC CTTCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACACCCG AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTGCAATGGGT CGGTTGGATCTCTGGGGCCATGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG (SEQ ID NO: 62).

[0494] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 63; SEQ ID NO: 64 y SEQ ID NO: 65, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 53.

[495] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 66; SEQ ID NO: 67; y SEQ ID NO: 68, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 54.

[0496] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de,

uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 61 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 53; el polinucleótido SEQ ID NO: 62 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 54; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 63; SEQ ID NO: 64; y SEQ ID NO: 65) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 53; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 66; SEQ ID NO: 67; y SEQ ID NO: 68) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 54.

[0497] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 69:

[0498] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCGCCTGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTG
ATGATAACAACTGGTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACGAGGGCAGCCTCCCAAG
TACCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTTTAGTGGTAATATCTTTGCTTTC
GGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTT
CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTG
CCTGCTGAATAACTTCT (SEQ ID NO: 77)

[0499] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 70:

145

[0500] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTAGCTATGCAA TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAATCATT GGTGGTTTTGGTACCACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAGAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGTGGTCCTGGTAATGGTGGTGACATCT GGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCG GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACT (SEQ ID NO: 78).

[0501] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 79; SEQ ID NO: 80 y SEQ ID NO: 81, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variabie de cadena liviana de SEQ ID NO: 69.

[0502] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 82; SEQ ID NO: 83; y SEQ ID NO: 84, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones hiper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 70.

[0503] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de,

uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 77 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 69; el polinucleótido SEQ ID NO: 78 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 70; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 79; SEQ ID NO: 80; y SEQ ID NO: 81) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 69; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 82; SEQ ID NO: 83; y SEQ ID NO: 84) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 70.

[0504] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 85:

[0505] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTG
CTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACC
CAGACACCATCGCCCGTGTCTGTACCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTG
CCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAATTTCTTATCGTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACCAGGCATCCAAACTGGCATCTGGGG
TCCCAGATAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATC
AGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGGTTATGAT
GATGATGCTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTAC
GGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC (SEQ ID NO: 93)

[0506] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 86:

147

[0507] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACGCTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGACTATGCAA TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATT TATGCTGGTAGTGGTAGCACATGGTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCAC CATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCG AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGGATACGATGACTATGGTGAT TTCGATCGATTGGATCTCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCC TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT (SEQ ID NO: 94).

[0508] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; y SEQ ID NO: 97, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 85.

[0509] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; y SEQ ID NO: 100, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 86.

[0510] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de,

uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 93 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 85; el polinucleótido SEQ ID NO: 94 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 86; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; y SEQ ID NO: 97) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 85; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; y SEQ ID NO: 100) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 86.

[0511] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 101:

[0512] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTG
CTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACC
CAGACTCCAGCCTCGGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAATG
CCAGGCCAGTCAGAGCATTAACAATGAATTATCCTGGTATCAGCAGAAATCAG
GGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTATAGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCT
CATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC
GACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTCTG
AGGAATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTAC
GGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC (SEQ ID NO: 109)

[0513] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 102:

149

[0514] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCTCAGGT GTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGAC ACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTACTACAT GACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATGATTT ATGGTAGTGATGAAACAGCCTACGCGAACTGGGCGATAGGCCGATTCACCATC TCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGA CACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGATAGTAGTGACTGGGATGCAAAAT TTAACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG (SEQ ID NO: 110).

[0515] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 111; SEQ ID NO: 112; y SEQ ID NO: 113, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 101.

[0516] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 114; SEQ ID NO: 115; y SEQ ID NO: 116, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 102.

[0517] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen

450

especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 109 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 101; el polinucleótido SEQ ID NO: 110 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 102; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 111; SEQ ID NO: 112; y SEQ ID NO: 113) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 101; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 114; SEQ ID NO: 115; y SEQ ID NO: 116) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 102.

[0518] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 122:

[0519] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCACCCGTGTC TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTG GTAATAACCAGGACTTATCCTGGTTTCAGCAGAGACCAGGGCAGCCTCCCAAG CTCCTGATCTACGAAATATCCAAACTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACACACTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTACAGTGTGA CGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGGTTATGATGATGATGCTGATAATGC T (SEQ ID NO: 130)

[0520] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 123:

151

[0521] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCACTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGTCGTACAA TGTCCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATACATT TGGAGTGGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATTGGGCGATACTGGTGGTCACGCTTATG CTACTCGCTTAAATCTC (SEQ ID NO: 131).

[0522] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 132; SEQ ID NO: 133 y SEQ ID NO: 134, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 122.

[0523] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 136; y SEQ ID NO: 137, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 123.

[0524] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 130 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 122; el polinucleótido SEQ ID NO: 131 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 123; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 132; SEQ ID NO: 133; y SEQ ID NO: 134) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 122; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 136; y SEQ ID NO: 137) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 123.

[0525] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 138:

[0526] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT
ATAGTAATAAGTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTACTGGACATCCAAACTGGCATCTGGGGCCCCATCACGGTTCAGC
GGCAGTGGATCTGGGACACAATTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGCTTATGATGATGATGCTGATAATGC
T (SEQ ID NO: 146)

[0527] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 139:

153

[0528] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAAGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCAAGCCTGACG AAACCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTGGAGGGCGGCTAC ATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCA GTTATGATAGTGGTAGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACC ATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAAC CGAGGACACGGCCACCTATTTCTGCGTCAGATCACTAAAATATCCTACTGTTAC TTCTGATGACTTG (SEQ ID NO: 147).

[0529] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 148; SEQ ID NO: 149 y SEQ ID NO: 150, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 138.

[0530] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 151; SEQ ID NO: 152; y SEQ ID NO: 153, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 139.

[0531] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 146 que codifica la región

154

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 138; el polinucleótido SEQ ID NO: 147 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 139; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 148; SEQ ID NO: 149; y SEQ ID NO: 150) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 138; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 151; SEQ ID NO: 152; y SEQ ID NO: 153) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 139.

[0532] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 154:

[0533] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCACCCGTGTC TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT ATAATAATAACGACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAA CTCCTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGA CGATGCTGCCGCTTACTACTGTCTAGGCGGTTATGATGATGATGCTGATAATGC T (SEQ ID NO: 162)

[0534] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 155:

155

[0535] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTATCTGGATTATCCCTCAGTAGCAATACAA TAAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATACATT TGGAGTGGTGGTAGTACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGTCGATTCACCAT CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGGTTACGCTAGTGGTGGTTATCCTT ATGCCACTCGGTTGGATCTC (SEQ ID NO: 163).

[0536] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 164; SEQ ID NO: 165; y SEQ ID NO: 166, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 154.

[0537] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 167; SEQ ID NO: 168; y SEQ ID NO: 169, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 155.

[0538] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 162 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 154; el polinucleótido SEQ ID NO: 163 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 155; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 164; SEQ ID NO: 165; y SEQ ID NO: 166) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 154; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 167; SEQ ID NO: 168; y SEQ ID NO: 169) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 155.

[0539] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 170:

[0540] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGCCACATTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCCTCCGTGTC TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT ATAATAACGACTACTTATCCTGGTATCAACAGAGGCCAGGGCAACGTCCCAAG CTCCTAATCTATGGTGCTTCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCGTCACGGTTCAAA GGCAGTGGATCTGGGAAACAGTTTACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGA CGATGCTGCCACTTACTACTGTCTGGGCGATTATGATGATGATGCTGATAATAC T (SEQ ID NO: 178)

[0541] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 171:

157

[0542] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACTTGCACAGTCTCTGGATTCACCCTCAGTACCAACTACT ACCTGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTAGAATGGATCGGAATC ATTTATCCTAGTGGTAACACATATTGCGCGAAGTGGGCGAAAGGCCGATTCAC CATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAA CCGAGGACACAGCCACGTATTTCTGTGCCAGAAATTATGGTGGTGATGAAAGT TTG (SEQ ID NO: 179).

[0543] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 180; SEQ ID NO: 181; y SEQ ID NO: 182, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 170.

[0544] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 183; SEQ ID NO: 184; y SEQ ID NO: 185, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 171.

[0545] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 178 que codifica la región

158

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 170; el polinucleótido SEQ ID NO: 179 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 171; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 180; SEQ ID NO: 181; y SEQ ID NO: 182) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 170; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 183; SEQ ID NO: 184; y SEQ ID NO: 185) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 171.

[0546] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 186:

[0547] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGG AGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGACCATT GGCAATGCATTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT GATCTACAAGGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCA GTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGAT GCTGCCACTTACTACTGTCAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT (SEQ ID NO: 194)

[0548] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 187:

159

[0549] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCACTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTG AGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCGGCT ACTACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCG TGTATTTTCACTATTACTACTAACACTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGA TTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTG ACAGCCGCGGACACGGCCACCTATCTCTGTGCGAGAGGGATTTATTCTGATAA TAATTATTATGCCTTG (SEQ ID NO: 195).

[0550] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 196; SEQ ID NO: 197 y SEQ ID NO: 198, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 186.

[0551] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 200; y SEQ ID NO: 201, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 187.

[0552] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 194 que codifica la región

160

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 186; el polinucleótido SEQ ID NO: 195 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 187; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 196; SEQ ID NO: 197; y SEQ ID NO: 198) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 186; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 200; y SEQ ID NO: 201) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 187.

[0553] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 202:

[0554] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGG
AGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGAGCATT
GGCAATGCATTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTACAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCA
GTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGCCGAT
GCTGCCGCTTACTACTGTCAATGGTGTTATTTTGGTGATAGTGTT (SEQ ID NO: 210)

[0555] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 203:

[0556] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGCAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCGG GGGCATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCGGCT ACTACATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTCGATCGCA TGCATTTTTACTATTACTGATAACACTTACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGA TTCACCATCTCCAAGCCCTCGTCGCCCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTG ACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGGGGGATTTATTCTACTGAT AATTATTATGCCTTG (SEQ ID NO: 211).

[0557] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 212; SEQ ID NO: 213 y SEQ ID NO: 214, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 202.

[0558] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 215; SEQ ID NO: 216; y SEQ ID NO: 217, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 203.

[0559] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 210 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 202; el polinucleótido SEQ ID NO: 211

que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 203; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 212; SEQ ID NO: 213; y SEQ ID NO: 214) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 202; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 215; SEQ ID NO: 216; y SEQ ID NO: 217) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 203.

[0560] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 218:

[0561] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGG
AGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCGTT
AGTAGCTACTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTACAGGGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCA
GTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGAT
GCTGCCACTTACTACTGTCAATGTACTTATGGTACTAGTAGTAGTTATGGTGCT
GCT (SEQ ID NO: 226)

[0562] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 219:

[0563] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGTATCTCCCTCAGTAGCAATGCAA TAAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATT AGTTATAGTGGTACCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT CTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACTAGTCCGACAACCG AGGACACGGCCACCTACTTCTGTGCCAGAGATGACCCTACGACAGTTATGGTT ATGTTGATACCTTTTGGAGCCGGCATGGACCTC (SEQ ID NO: 227).

[0564] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 229; y SEQ ID NO: 230, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 218.

[0565] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 231; SEQ ID NO: 232; y SEQ ID NO: 233, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 219.

[0566] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 226 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 218; el polinucleótido SEQ ID NO: 227 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 219; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 229; y SEQ ID NO: 230) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 218; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 231; SEQ ID NO: 232; y SEQ ID NO: 233) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 219.

[0567] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 234:

[0568] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGACCCAGACTGCATCGCCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAA
GGCCTGATCTATTCTGCATCGACTCTAGATTCTGGGGTCCCATTGCGGTTCAGC
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTG
TTATGCT (SEQ ID NO: 242)

[0569] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 235:

[0570] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGG GATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCTACTGGA TGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATT GTTACTGGTAATGGTAACACTTACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCAC CATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAG

CCGCGGACACGGCCACCTATTTTTGTGCGAAAGCCTATGACTTG (SEQ ID NO: 243).

[0571] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 244; SEQ ID NO: 245; y SEQ ID NO: 246, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 234.

[0572] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 247; SEQ ID NO: 248; y SEQ ID NO: 249, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 235.

[0573] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de,

uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 242 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 234; el polinucleótido SEQ ID NO: 243 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 235; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 244; SEQ ID NO: 245; y SEQ ID NO: 246) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 234; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 247; SEQ ID NO: 248; y SEQ ID NO: 249) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 235.

[0574] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 250:

[0575] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTTCCACATTTGCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATGACAACAACTATTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCACGGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCACAGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTATTGTGCAGGCGTTTTTAATGATGATAGTGATGATGC
C (SEQ ID NO: 258)

[0576] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 251:

167

[0577] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCCCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACACTCTCTGGATTCTCCCTCAGTGCATACTATA TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATTCATT ACTCTGAGTGATCATATATCTTACGCGAGGTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGAGTCGTGGCTGGGGTGCAATGGGTCGG TTGGATCTC (SEQ ID NO: 259).

[0578] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 260; SEQ ID NO: 261 y SEQ ID NO: 262, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 250.

[0579] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 263; SEQ ID NO: 264; y SEQ ID NO: 265, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 251.

[0580] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 258 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 250; el polinucleótido SEQ ID NO: 259 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 251; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 260; SEQ ID NO: 261; y SEQ ID NO: 262) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 250; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 263; SEQ ID NO: 264; y SEQ ID NO: 265) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 251.

[0581] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 266:

[0582] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTCGCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGT
CTGCGGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTT
TATAACAACAAAAATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCCTCCCAA
GCTCCTGATCTACTGGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAG
CGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCGTCAGCGGCGTGCAGTGTG
ACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGTTTTTGATGATGATGCTGATAATG
CT (SEQ ID NO: 274)

[0583] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 267:

[0584] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAATGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTCCA TGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATATATCGGAGTCATT GGTACTAGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT CTCCAGAACCTCGACCACGGTGGCTCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGTCAGGAGTCTTTCTTCTATTACTTTCTTG (SEQ ID NO: 275).

[0585] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 276; SEQ ID NO: 277 y SEQ ID NO: 278, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 266.

[0586] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 279; SEQ ID NO: 280; y SEQ ID NO: 281, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 267.

[0587] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 274 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 266; el polinucleótido SEQ ID NO: 275 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 267; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 276; SEQ ID NO: 277; y SEQ ID NO: 278) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 266; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 279; SEQ ID NO: 280; y SEQ ID NO: 281) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 267.

[0588] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 282:

[0589] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCATTCGAATTGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGG AGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATT TATAGATACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGTTCCT GATCTATCTGGCATCTACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTTAAAGGCAG TGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATG CTGCCACTTACTACTGTCAAAGTTATTATAGTAGTAATAGTGTCGCT (SEQ ID NO: 290)

[0590] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 283:

[0591] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCCAGCCTG
AGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCTTCTGAGTTAGACTTCAGTAGCGGCT
ACTGGATATGCTGGGTCCGCCAGGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
TGCATTTATACTGGTAGTAGTGGTAGCACTTTTTACGCGAGTTGGGCGAAAGGC
CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAG
TCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGGTTATAGTGGCTT
TGGTTACTTTAAGTTG (SEQ ID NO: 291).

[0592] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 292; SEQ ID NO: 293; y SEQ ID NO: 294, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 282.

[0593] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 295; SEQ ID NO: 296; y SEQ ID NO: 297, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 283.

[0594] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 290 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 282; el polinucleótido SEQ ID NO: 291

que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 283; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 292; SEQ ID NO: 293; y SEQ ID NO: 294) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 282; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 295; SEQ ID NO: 296; y SEQ ID NO: 297) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 283.

[0595] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 298:

[0596] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGG
AGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATT
TATAGGTTATTGGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTATGATTCATCCGATCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAG
TGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCGCCATCAGCGGTGTGCAGTGTGACGATG
CTGCCACTTACTACTGTCAACAGGCTTGGAGTTATAGTGATATTGATAATGCT
(SEQ ID NO: 306)

[0597] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 299:

[0598] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCGGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTACA TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATT ACTACTAGTGGTAATACATTTTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGGCTCACCAT CTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAACTTCTGATATTTTTTATTATCGTAACTT G (SEQ ID NO: 307).

[0599] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 308; SEQ ID NO: 309; y SEQ ID NO: 310, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 298.

[0600] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 311; SEQ ID NO: 312; y SEQ ID NO: 313, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 299.

[0601] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 306 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 298; el polinucleótido SEQ ID NO: 307 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 299; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 308; SEQ ID NO: 309; y SEQ ID NO: 310) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 298; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 311; SEQ ID NO: 312; y SEQ ID NO: 313) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 299.

[0602] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 314:

[0603] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGCCACGTTTGCAGCCGTGCTGACCCAGACTGCATCACCCGTGTC TGCCGCTGTGGGAGCCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT ATAATGACATGGACTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG CTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGA CGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGCTTTTGATGATGATGCTGATAATAC T (SEQ ID NO: 322)

[0604] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 315:

[0605] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCACTAGGCATGCAA TAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATGCATT TGGAGTGGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTCAGAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTACTTCTGTGCCAGAGTCATTGGCGATACTGCTGGTTATGCTT ATTTTACGGGGCTTGACTTG (SEQ ID NO: 323).

[0606] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 324; SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 314.

[0607] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 327; SEQ ID NO: 328; y SEQ ID NO: 329, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 315.

[0608] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 322 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 314; el polinucleótido SEQ ID NO: 323 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 315; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 324; SEQ ID NO: 325; y SEQ ID NO: 326) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 314; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 327; SEQ ID NO: 328; y SEQ ID NO: 329) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 315.

[0609] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 330:

[0610] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGG AGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTT TATAATTGGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT GATCTATACTGCATCCAGTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGTGCCGATG CTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATACTAGTGATGTTGATAATGTT (SEQ ID NO: 338)

[0611] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 331:

[0612] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGGCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATGCAA TGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCATT AGTAGTAGTGGTAGCACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT CTCACAAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATTACCAGTCCGACAACCG AGGACTCGGCCACATATTTCTGTGCCAGAGGGGGTGCTGGTAGTGGTGGTGTTT GGCTGCTTGATGGTTTTGATCCC (SEQ ID NO: 339).

[0613] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 340; SEQ ID NO: 341 y SEQ ID NO: 342, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 330.

[0614] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 343; SEQ ID NO: 344; y SEQ ID NO: 345, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 331.

[0615] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 338 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 330; el polinucleótido SEQ ID NO: 339 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 331; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 340; SEQ ID NO: 341; y SEQ ID NO: 342) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 330; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 343; SEQ ID NO: 344; y SEQ ID NO: 345) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 331.

[0616] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 346:

[0617] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGCCAAATGTGCCGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGT GTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAACA TTTATAATTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTC CTGATCTATACTGTAGGCGATCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGC AGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGA TGCTGCCACTTACTATTGTCAACAGGGTTATAGTAGTAGTTATGTTGATAATGT T (SEQ ID NO: 354)

[0618] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 347:

[0619] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTG GGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAATGACTATG CAGTGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATAC ATTCGTAGTAGTGGTACCACAGCCTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCAC CATCTCCGCTACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCG AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGGTGCTGGTAGTAGTGGTGTG TGGATCCTTGATGGTTTTGCTCCC (SEQ ID NO: 355).

[0620] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 356; SEQ ID NO: 357; y SEQ ID NO: 358, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 346.

[0621] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 359; SEQ ID NO: 360; y SEQ ID NO: 361, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 347.

[0622] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 354 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 346; el polinucleótido SEQ ID NO: 355 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 347; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 356; SEQ ID NO: 357; y SEQ ID NO: 358) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 346; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 359; SEQ ID NO: 360; y SEQ ID NO: 361) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 347.

[0623] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 362:

[0624] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCTCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT
ATCAGAACAACTACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCGGCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGCTTATAGGGATGTGGATTCT (SEQ
ID NO: 370)

[0625] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 363:

[0626] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGG
CATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTTACTAGTACCTACT
ACATCTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGT
ATTGATGCTGGTAGTAGTGGTAGCACTTACTACGCGACCTGGGTGAATGGCCG
ATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCT

GACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAAATGGGATTATGGTGGTA
ATGTTGGTTGGGGTTATGACTTG (SEQ ID NO: 371).

[0627] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 372; SEQ ID NO: 373; y SEQ ID NO: 374, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 362.

[0628] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 375; SEQ ID NO: 376; y SEQ ID NO: 377 las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 363.

[0629] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 370 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 362; el polinucleótido SEQ ID NO: 371 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 363; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 372; SEQ ID NO: 373; y SEQ ID NO: 374) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 362; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 375; SEQ ID NO: 376; y SEQ ID NO: 377) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 363.

[0630] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 378:

[0631] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCATTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGA GGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTA GTAGTTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGTTCCTG ATCTACAGGGCGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGATTCAAAGGCAG TGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATG CTGCCACTTACTACTGTCAAAGCTATTATGATAGTGTTTCAAATCCT (SEQ ID NO: 386)

[0632] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 379:

183

[0633] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGG GATCCCTGACACTCACCTGCAAAGCCTCTGGACTCGACCTCGGTACCTACTGGT TCATGTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCTTGT ATTTATACTGGTAGTAGTGGTTCCACTTTCTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGA TTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAAATGACCAGTCTG ACAGCCGCGGACACGGCCACTTATTTTTGTGCGAGAGGTTATAGTGGTTATGGT TATTTTAAGTTG (SEQ ID NO: 387).

[0634] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 388; SEQ ID NO: 389 y SEQ ID NO: 390, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 378.

[0635] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 391; SEQ ID NO: 392; y SEQ ID NO: 393, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 379.

[0636] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 386 que codifica la región

184

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 378; el polinucleótido SEQ ID NO: 387 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 379; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 388; SEQ ID NO: 389; y SEQ ID NO: 390) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 378; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 391; SEQ ID NO: 392; y SEQ ID NO: 393) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 379.

[0637] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 394:

[0638] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGTCACATTTGCCATCGAAATGACCCAGAGTCCATTCTCCGTGTC TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTT ATAAGAACAACCAATTATCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGCAGCCTCCCAAG CTCCTGATCTATGGTGCATCGGCTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA GGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGA CGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGCTATTACTGGTAGTATTGATACGGA TGGT (SEQ ID NO: 402)

[0639] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 395:

[0640] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGGGG CATCCCTGACACTCACCTGCACAACTTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGCTACT TCATTTGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGC ATTTATGGTGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATT CACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACGCTGCAAATGACCAGTCTGA CAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAGAATGGGCATATAGTCAA GGTTATTTTGGTGCTTTTGATCTC (SEQ ID NO: 403).

[0641] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 404; SEQ ID NO: 405 y SEQ ID NO: 406, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 394.

[0642] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 407; SEQ ID NO: 408; y SEQ ID NO: 409, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 395.

[0643] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 402 que codifica la región

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 394; el polinucleótido SEQ ID NO: 403 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 395; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 404; SEQ ID NO: 405; y SEQ ID NO: 406) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 394; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 407; SEQ ID NO: 408; y SEQ ID NO: 409) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 395.

[0644] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 410:

[0645] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGG
AGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGATATT
AGTAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCT
GATCTATGCTGCATCCAATCTGGAATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCA
GTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGAT
GCTGCCACCTATTACTGTCAATGTACTTATGGTACTATTTCTATTAGTGATGGTA
ATGCT (SEQ ID NO: 418)

[0646] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 411:

[0647] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAATGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCA TGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGGATTCATT AATCCTGGTGGTAGCGCTTACTACGCGAGCTGGGTGAAAGGCCGATTCACCAT CTCCAAGTCCTCGACCACGGTAGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGGTTCTGATTGTTTCTTATGGAGCCTTTAC CATC (SEQ ID NO: 419).

[0648] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 420; SEQ ID NO: 421; y SEQ ID NO: 422, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 410.

[0649] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 423; SEQ ID NO: 424; y SEQ ID NO: 425, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 411.

[0650] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 418 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 410; el polinucleótido SEQ ID NO: 419

189

que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 411; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 420; SEQ ID NO: 421; y SEQ ID NO: 422) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 410; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 423; SEQ ID NO: 424; y SEQ ID NO: 425) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 411.

[0651] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 426:

[0652] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATTG
AAAGCTATCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTG
ATCTATGGTGCATCCAATCTGGAATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGT
GGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGC
TGCCACTTACTATTGTCAATGCACTTATGGTATTATTAGTATTAGTGATGGTAA
TGCT (SEQ ID NO: 434)

[0653] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 427:

[0654] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTGTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCA TGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGGATTCATG AATACTGGTGATAACGCATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCAT CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGGTTCTTGTTGTTGCTTATGGAGCCTTTA ACATC (SEQ ID NO: 435).

[0655] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 436; SEQ ID NO: 437; y SEQ ID NO: 438 las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 426.

[0656] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 439; SEQ ID NO: 440; y SEQ ID NO: 441, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 427.

[0657] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 434 que codifica la región

191

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 426; el polinucleótido SEQ ID NO: 435 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 427; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 436; SEQ ID NO: 437; y SEQ ID NO: 438) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 426; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 439; SEQ ID NO: 440; y SEQ ID NO: 441) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 427.

[0658] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 442:

[0659] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTC
TGAACCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTAAGAGTGTTA
TGAATAACAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCATCACGGTTCAGC
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCGGTTATACTGGTTATAGTGATCATGG
GACT (SEQ ID NO: 450)

[0660] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 443:

192

[0661] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCAAGCCTGACG AAACCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATCCA ATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGATTCAT TAATACTGGTGGTACCATAGTCTACGCGAGCTGGGCAAAAGGCCGATTCACCA TCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAG GACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCAGTTATGTTTCATCTGGTTATGCC TACTATTTTAATGTC (SEQ ID NO: 451).

[0662] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 452; SEQ ID NO: 453 y SEQ ID NO: 454, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 442.

[0663] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 455; SEQ ID NO: 456; y SEQ ID NO: 457, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 443.

[0664] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 450 que codifica la región

193

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 442; el polinucleótido SEQ ID NO: 451 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 443; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 452; SEQ ID NO: 453; y SEQ ID NO: 454) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 442; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 455; SEQ ID NO: 456; y SEQ ID NO: 457) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 443.

[0665] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 458:

[0666] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTC TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT ATAATAACAACTGGTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG CTCCTGATCTACAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGA CGATGTTGCCACTTACTACTGTGCGGGCGGTTATCTTGATAGTGTTATT (SEQ ID NO: 466)

[0667] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 459:

194

[0668] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTATTCAA TAAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAATGGATCGGAATCATT GCTAATAGTGGTACCACATTCTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCGT CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGAGAGTGGAATGTACAATGAATATGGT AAATTTAACATC (SEQ ID NO: 467).

[0669] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 468; SEQ ID NO: 469 y SEQ ID NO: 470, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 458.

[0670] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 471; SEQ ID NO: 472; y SEQ ID NO: 473, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 459.

[0671] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 466 que codifica la región

195

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 458; el polinucleótido SEQ ID NO: 467 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 459; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 468; SEQ ID NO: 469; y SEQ ID NO: 470) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 458; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 471; SEQ ID NO: 472; y SEQ ID NO: 473) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 459.

[0672] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 474:

[0673] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTCTGATATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAACATTT
ATAGCTTTTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTG
ATCTTCAAGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGT
GGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTGCTACTGTGTATGATATTGATAATAAT
(SEQ ID NO: 482)

[0674] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 475:

196

[0675] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTTTCTGGAATCGACCTCAGTGCCTATGCAA TGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCACAATCATT TATCCTAATGGTATCACATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCGT CTCCAAAACCTCGACCGCGATGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGCAGAAAGTAGTAAGAATGCTTAT TGGGGCTACTTTAACGTC (SEQ ID NO: 483).

[0676] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 484; SEQ ID NO: 485; y SEQ ID NO: 486, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 474.

[0677] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 487; SEQ ID NO: 488; y SEQ ID NO: 489, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 475.

[0678] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 482 que codifica la región

197

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 474; el polinucleótido SEQ ID NO: 483 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 475; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 484; SEQ ID NO: 485; y SEQ ID NO: 486) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 474; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 487; SEQ ID NO: 488; y SEQ ID NO: 489) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 475.

[0679] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 490:

[0680] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTCTGATATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAACATTT
ATAGCTTTTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTG
ATCTTCAGGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGT
GGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTGCTACTGTGTATGATATTGATAATAAT
(SEQ ID NO: 498)

[0681] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 491:

198

[0682] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG
TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTTTCTGGAATCGACCTCAGTGCCTATGCAA
TGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCACAATCATT
TATCCTAATGGTATCACATACTACGCGAACTGGGCGAAAGGCCGATTCACCGT
CTCCAAAACCTCGACCGCGATGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG

ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGCAGAAAGTAGTAAGAATGCTTAT
TGGGGCTACTTTAACGTC (SEQ ID NO: 499).

[0683] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 500; SEQ ID NO: 501; y SEQ ID NO: 502, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 490.

[0684] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 503; SEQ ID NO: 504; y SEQ ID NO: 505, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 491.

[0685] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican

199

fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 498 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 490; el polinucleótido SEQ ID NO: 499 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 491; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 500; SEQ ID NO: 501; y SEQ ID NO: 502) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 490; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 503; SEQ ID NO: 504; y SEQ ID NO: 505) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 491.

[0686] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 506:

[0687] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCATTGAAATGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTC
TGCCGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTGTTT
TTAATAATATGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCACTCTCCTAAGCTCC
TGATCTATGATGCATCCGATCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCA
GTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGGAGTGTGACGAT
GCTGCCACTTACTATTGTGCAGGGTATAAAAGTGATAGTAATGATGGCGATAA
TGTT (SEQ ID NO: 514)

[0688] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 507:

200

[0689] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAACAGGAATTCAA TAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATT ACTGGTAGTGGTAGAACGTACTACGCGAACTGGGCAAAAGGCCGATTCACCAT CTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCCATCCTGGTCTTGGTAGTGGTAACA TC (SEQ ID NO: 515).

[0690] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 516; SEQ ID NO: 517 y SEQ ID NO: 518 las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 506.

[0691] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 519; SEQ ID NO: 520; y SEQ ID NO: 521, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 507.

[0692] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 514 que codifica la región

201

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 506; el polinucleótido SEQ ID NO: 515 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 507; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 516; SEQ ID NO: 517; y SEQ ID NO: 518) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 506; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 519; SEQ ID NO: 520; y SEQ ID NO: 521) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 507.

[0693] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 522:

[0694] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCGCAAGTGCTGACCCAGACTGCATCGTCCGTGTC
TGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTT
ATAATAACTACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTC
CTGATCTATACTGCATCCAGCCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGC
AGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAAGTGCAGTGTGACGA
TGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCTATTATAGTGGTCCTATAATTACT (SEQ ID NO: 530)

[0695] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 523:

202

[0696] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTACTACA TACAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGGATCATT TATGCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGACCTGGGCAAACGGCCGATTCACCAT CGCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAGATGACCAGTCTGACAACCG AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGACATTTGATGGTTATGAGTTG (SEQ ID NO: 531).

[0697] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 532; SEQ ID NO: 533 y SEQ ID NO: 534, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 522.

[0698] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 535; SEQ ID NO: 536; y SEQ ID NO: 537, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 523.

[0699] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 530 que codifica la región

203

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 522; el polinucleótido SEQ ID NO: 531 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 523; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 532; SEQ ID NO: 533; y SEQ ID NO: 534) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 522; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 535; SEQ ID NO: 536; y SEQ ID NO: 537) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 523.

[0700] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 538:

[0701] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCACATTTGCCCAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCTGTGTC
TGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAGTTGCCAGTCCAGTGAGAGCGTTT
ATAGTAATAACCTCTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG
CTCCTGATCTACAGGGCATCCAATCTGGCATCTGGTGTCCCATCGCGGTTCAAA
GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGCACAGTGTGA
CGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCTATTATAGTGGTGTCATTAATAGT
(SEQ ID NO: 546)

[0702] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 539:

[0703] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTGTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTACTTCA TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGGATTCATT AATCCTGGTGGTAGCGCATACTACGCGAGCTGGGCGAGTGGCCGACTCACCAT CTCCAAAACCTCGACCACGGTAGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGATTCTTATTGTTTCTTATGGAGCCTTTAC CATC (SEQ ID NO: 547).

[0704] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 548; SEQ ID NO: 549; y SEQ ID NO: 550, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 538.

[0705] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótidode SEQ ID NO: 551; SEQ ID NO: 552; y SEQ ID NO: 553, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 539.

[0706] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 546 que codifica la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 538; el polinucleótido SEQ ID NO: 547

205

que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 539; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 548; SEQ ID NO: 549; y SEQ ID NO: 550) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 538; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 551; SEQ ID NO: 552; y SEQ ID NO: 553) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 539.

[0707] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 554:

[0708] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGG
AGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCACTGAGAGCATT
GGCAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCCAAGCTCCT
GATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAG
TGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCACCGGCGTGGAGTGTGATGATG
CTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTAGTGCTAATATTGATAATGCT
(SEQ ID NO: 562)

[0709] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 555:

206

[0710] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAAGTACTACA TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGAAATACATCGGATACATT GATAGTACTACTGTTAATACATACTACGCGACCTGGGCGAGAGGCCGATTCAC CATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAGATCACCAGTCCGACAAGTG AGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGAAGTACTTATTTTACTGATGGAG GCCATCGGTTGGATCTC (SEQ ID NO: 563).

[0711] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 564; SEQ ID NO: 565; y SEQ ID NO: 566, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 554.

[0712] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 567; SEQ ID NO: 568; y SEQ ID NO: 569, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 555.

[0713] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 562 que codifica la región

207

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 554; el polinucleótido SEQ ID NO: 563 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 555; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 564; SEQ ID NO: 565; y SEQ ID NO: 566) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 554; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 567; SEQ ID NO: 568; y SEQ ID NO: 569) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 555.

[0714] La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de los anticuerpos que tienen especificidad enlazante para IL-6. En una implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la sigüiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena liviana de SEQ ID NO: 570:

[0715] ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTG
GCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGG
AGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCACTGAGAGCATT
GGCAATGAGTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGGCTCCCAAGCTCCT
GATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAG
TGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCACCGGCGTGGAGTGTGATGATG
CTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAGTAGTGCTAATATTGATAATGCT
(SEQ ID NO: 578)

[0716] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten de, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia variable de polipéptido de cadena pesada de SEQ ID NO: 571:

208

[0717] ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTAACGCCTGGGA CACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACAACA TGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAAGTATT ACTATTGATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCGT CTCCAAAAGCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGGGG ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGGATTCTTATTGTTTCTTATGGGGCCTTTAC CATC (SEQ ID NO: 579).

[0718] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 580; SEQ ID NO: 581 y SEQ ID NO: 582, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 570.

[0719] En una implementación adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, una o más de las secuencias de polinucleótido de SEQ ID NO: 583; SEQ ID NO: 584; y SEQ ID NO: 585, las cuales corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) de la secuencia variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 571.

[0720] La invención contempla también secuencias de polinucleótido que incluyen una o más de las secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos del anticuerpo descritos en este documento. En una implementación de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad enlazante para IL-6 comprenden, o alternativamente consisten de, uno, dos, tres o más, incluyendo todos los polinucleótidos siguientes que codifican fragmentos del anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 578 que codifica la región

209

variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 570; el polinucleótido SEQ ID NO: 579 que codifica la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 571; polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 580; SEQ ID NO: 581; y SEQ ID NO: 582) de la región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 570; y polinucleótidos que codifican las regiones que determinan la complementariedad (SEQ ID NO: 583; SEQ ID NO: 584; y SEQ ID NO: 585) de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 571.

[0721] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden adicionalmente, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifican la secuencia constante de cadena liviana kappa de SEQ ID NO: 586:

[0722] GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAG GCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAG TCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT (SEQ ID NO: 587).

[0723] En otra implementación de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden además, la siguiente secuencia de polinucleótido que codifica la secuencia constante de polipéptidos de cadena pesada gamma-1 de SEQ ID NO: 588:

210

[0724] GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG
AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC
CGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA
CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC
AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA
AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG
GAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC
CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG
TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT

GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA
GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 589).

[0725] En una implementación, la invención se dirige a un polinucleótido aislado que comprende un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de anticuerpo anti-IL-6 V_H seleccionada de SEQ ID NO: 3, 18, 19, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 117, 118, 123, 139, 155, 171, 187, 203, 219, 235, 251, 267, 283, 299, 315, 331, 347, 363, 379, 395, 411, 427, 443, 459, 475, 491, 507, 523, 539, 555 y SEQ ID NO: 571, o que codifica una variante de las mismas en donde al menos un residuo marco (residuo FR) se ha sustituido con un aminoácido presente en la posición correspondiente en un polipéptido V_H de un anticuerpo anti-IL-6 de un conejo o una sustitución conservadora de aminoácido.

[0726] En otra implementación, la invención se dirige a un polinucleótido aislado que comprende la secuencia de polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de anticuerpo anti-IL-6 V_L de 2, 20, 21, 37, 53, 69, 85, 101, 119, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362,

378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554 y SEQ ID NO: 570, o que codifica una variante de las mismas en donde al menos un residuo marco (residuo FR) se ha sustituido con un aminoácido presente en la posición correspondiente en un polipéptido V_L de un anticuerpo anti-IL-6 de un conejo o una sustitución conservadora de aminoácido.

[0727] Aun en otra implementación, la invención se dirige a uno o más polinucleótidos heterólogos que comprenden una secuencia que codifica los polipéptidos incluidos en SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3; SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20 y SEQ ID NO: 3; SEQ ID NO: 20 y SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 20 y SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 21 y SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 53 y SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 69 y SEQ ID NO: 70; SEQ ID NO: 85 y SEQ ID NO: 86; SEQ ID NO: 101 y SEQ ID NO: 102; SEQ ID NO: 101 y SEQ ID NO: 117; SEQ ID NO: 101 y SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119 y SEQ ID NO: 102; SEQ ID NO: 119 y SEQ ID NO: 117; SEQ ID NO: 119 y SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 122 y SEQ ID NO: 123; SEQ ID NO: 138 y SEQ ID NO: 139; SEQ ID NO: 154 y SEQ ID NO: 155; SEQ ID NO: 170 y SEQ ID NO: 171; SEQ ID NO: 186 y SEQ ID NO: 187; SEQ ID NO: 202 y SEQ ID NO: 203; SEQ ID NO: 218 y SEQ ID NO: 219; SEQ ID NO: 234 y SEQ ID NO: 235; SEQ ID NO: 250 y SEQ ID NO: 251; SEQ ID NO: 266 y SEQ ID NO: 267; SEQ ID NO: 282 y SEQ ID NO: 283; SEQ ID NO: 298 y SEQ ID NO: 299; SEQ ID NO: 314 y SEQ ID NO: 315; SEQ ID NO: 330 y SEQ ID NO: 331; SEQ ID NO: 346 y SEQ ID NO: 347; SEQ ID NO: 362 y SEQ ID NO: 363; SEQ ID NO: 378 y SEQ ID NO: 379; SEQ ID NO: 394 y SEQ ID NO: 395; SEQ ID NO: 410 y SEQ ID NO: 411; SEQ ID NO: 426 y SEQ ID NO: 427; SEQ ID NO: 442 y SEQ ID NO: 443; SEQ ID NO: 458 y SEQ ID NO: 459; SEQ ID NO: 474 y SEQ ID NO: 475; SEQ ID NO: 490 y SEQ ID NO: 491; SEQ ID NO: 506 y SEQ ID NO: 507; SEQ ID NO: 522 y SEQ ID NO: 523; SEQ ID NO: 538 y SEQ ID NO: 539; SEQ ID NO: 554 y SEQ ID NO: 555; SEQ ID NO: 570 y SEQ ID NO: 571.

212

[0728] En otra implementación, la invención se dirige a un polinucleótido aislado que expresa un polipéptido que contiene al menos un polipéptido CDR derivado de un anticuerpo anti-IL-6, en donde el mencionado polipéptido expresado solo enlaza específicamente IL-6 o enlaza específicamente IL-6 cuando expresado en asociación con otra secuencia de polinucleótido que expresa un polipéptido que contiene al menos un polipéptido CDR derivado de un anticuerpo anti-IL-6, en donde del mencionado al menos un CDR se selecciona a partir de aquellos contenidos en los polipéptidos V_L o V_H contenidos en SEQ ID NO: 3,18,19, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 117, 118, 123, 139, 155, 171, 187, 203, 219, 235, 251, 267, 283, 299, 315, 331,347, 363, 379, 395, 411, 427, 443, 459, 475, 491, 507, 523, 539, 555; 571; 2, 20, 21, 37, 53,69, 85, 101, 119, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554 y SEQ ID NO: 570.

[0729] También se contemplan las células huésped y los vectores que comprenden los polinucleótidos mencionados.

[0730] La invención contempla además los vectores que comprenden las secuencias de los polinucleótidos que codifican las secuencias variables de cadenas pesada y liviana, así como las regiones objeto que determinan la complementariedad (CDRs, o regiones híper variables) establecidas en este documento, así como las células huésped que comprenden las secuencias mencionadas. En otra implementación de la invención, la célula huésped es una célula de levadura. En otra implementación de la invención, la célula huésped de levadura pertenece al género *Pichia.*

Actividad Anti-IL-6

[0731] Como se estableció previamente, la IL-6 es un miembro de una familia de las citoquinas que promueve respuestas celulares, a través de un

213

complejo receptor que consiste de al menos una subunidad de la glicoproteína gp 130 que transduce la señal y el receptor IL-6 (IL-6R). El IL-6R puede presentarse también en una forma soluble (sIL-6R). La IL-6 enlaza al IL-6R, la cual entonces dimeriza el receptor gp 130 que transduce la señal.

[0732] Se considera que los anticuerpos anti-IL-6 de la invención, o los fragmentos de los mismos que enlazan IL-6, son útiles debido a que exhiben actividad anti-IL-6. En una implementación no limitante de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 de la invención, o los fragmentos de los mismos que enlazan IL-6, exhiben actividad anti-IL-6 mediante enlace con IL-6, la cual puede ser IL-6 soluble o IL-6 expresada en la superficie celular IL-6 y/o puede prevenir o inhibir el enlace de IL-6 con IL-6R y/o la activación (dimerización) de la glicoproteína gp 130 que transduce la señal y la formación de multímeros IL-6/IL-6R/gp 130 y los efectos biológicos de cualquiera de los anteriormente citados. Los anticuerpos IL-6 objeto pueden poseer diferentes actividades antagónicas con base en el sitio en que (i.e., epítope) el anticuerpo particular enlaza la IL-6 y/o cómo afecta la formación de los complejos IL-6 anteriormente mencionados y/o los multímeros y los efectos biológicos de los mismos. En consecuencia, diferentes anticuerpos IL-6 de acuerdo con la invención e.g., pueden estar mejor adecuados para prevenir o tratar condiciones que envuelven la formación y la acumulación de IL-6 sustancialmente soluble, como la artritis reumatoide, mientras que otros anticuerpos pueden ser preferidos en tratamientos en donde la prevención de IL-6/IL-6R/gp 130 o de multímeros IL-6/IL-6R/gp 130 es un resultado terapéutico deseado. Esto puede determinarse con ensayos enlazantes y otros.

[0733] La actividad anti-IL-6 del anticuerpo anti-IL-6 de la presente invención, y fragmentos del mismo que tienen especificidad enlazante para IL-6, también puede describirse mediante su fuerza de enlace o su afinidad por IL-6. Esto también puede afectar sus propiedades terapéuticas. En una implementación de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 de la presente invención, y fragmentos de

los mismos que tienen especificidad enlazante para IL-6, se enlazan a IL-6 con una constante de disociación (K_D) de menos de o igual a $5x10^{-7}$, 10^{-7}, $5x10^{-8}$, 10^{-8}, $5x10^{-9}$, 10^{-9}, $5x10^{-10}$, 10^{-10}, $5x10^{-11}$, 10^{-11}, $5x10^{-12}$, 10^{-12}, $5x10^{-13}$, 10^{-13}, $5x10^{-14}$, 10^{-14}, $5x10^{-15}$ o 10^{-15}. Preferiblemente, los anticuerpos anti-IL-6 y los fragmentos de los mismos se enlazan a IL-6 con una constante de disociación de menos de o igual a $5x10^{-10}$.

[0734] En otra implementación de la invención, la actividad anti-IL-6 de los anticuerpos anti-IL-6 de la presente invención, y los fragmentos de los mismos que tienen especificidad enlazante para IL-6 se enlazan a IL-6 con una velocidad de salida de menos de o igual a 10^{-4} S^{-1}, $5x10^{-5}$ S^{-1}, 10^{-5} S^{-1}, $5x10^{-6}$ S^{-1}, 10^{-6} S^{-1}, $5x10^{-7}$ S^{-1}, o 10^{-7} S^{-1}. En una implementación de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 de la invención y los fragmentos de los mismos que tienen especificidad enlazante para IL-6, se enlazan a un epítope IL-6 lineal o conformacional.

[0735] En una implementación adicional de la invención, la actividad anti-IL-6 de los anticuerpos anti-IL-6 de la presente invención, y los fragmentos de los mismos que tienen especificidad enlazante para IL-6, exhiben actividad anti-IL-6 mediante mejoramiento o reducción de los síntomas, o alternativamente tratamiento, o prevención, de enfermedades y desórdenes asociados con IL-6. Ejemplos no limitantes de enfermedades y desórdenes asociados con IL-6 se establecen *infra*. Como se conoce, la fatiga relacionada con cáncer, la caquexia y la artritis reumatoide son indicaciones preferidas por los anticuerpos IL-6 objeto.

[0736] En otra implementación de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 descritos en este documento, o fragmentos de los mismos que enlazan a IL-6, no tienen especificidad enlazante para IL-6R o la glicoproteína gp 130 que transmite señal.

215

[0737] Tamizado y aislamiento de células B

En una implementación, la presente invención proporciona métodos de aislamiento de una población clonal de antígeno específico de células B que pueden ser utilizados para el aislamiento de al menos un antígeno de células específicas. Tal como se describe y se ejemplifica más abajo, estos métodos contienen una serie de cultivos y de las etapas de selección que pueden utilizarse por separado, en combinación, secuencialmente, de forma repetitiva, o periódica. Preferiblemente, estos métodos se utilizan para aislar al menos un antígeno de células específicas, que se pueden utilizar para producir un anticuerpo monoclonal, el cual es específico para un antígeno deseado, o una secuencia de ácido nucléico que corresponde a tal anticuerpo.

[0738] En una implementación, la presente invención proporciona un método que comprende las etapas de:

[0739] a. preparar una población de células que comprende al menos una célula B antígeno específica;

[0740] b. enriquecer la población de células, e.g, por cromatografía, para tener una población de células enriquecida que contiene al menos una célula B antígeno específica;

[0741] c. aislar una célula B única a partir de la población enriquecida de células B, y

[0742] d. determinar si la célula única B produce un anticuerpo específico para el antígeno.

[0743] En otra implementación, la presente invención proporciona una mejora de un método para aislar una célula B única que produce anticuerpos, la mejora

216

comprende el enriquecimiento de una población de células B, obtenida de un huésped que se ha inmunizado o se ha expuesto naturalmente a un antígeno, donde la etapa de enriquecimiento precede a cualquiera de las etapas de selección, comprende al menos una etapa de cultivo, y produce una población clonal de células B que produce un anticuerpo específico monoclonal único para dicho antígeno.

[0744] A lo largo de esta solicitud, "una población clonal de células B" se refiere a una población de células B, que sólo secretan un único anticuerpo específico para un antígeno deseado. Es decir que estas células producen un solo tipo de anticuerpo monoclonal específico para el antígeno deseado.

[0745] En la presente solicitud, "enriquecimiento" de una célula o población de células significa aumentar la frecuencia de las células deseadas, generalmente de células antígeno específicas, contenidas en una población de células mezcladas, e.g., un aislado que contiene células B derivadas de un huésped que se inmuniza contra un antígeno deseado. Por lo tanto, una población celular enriquecida abarca una población de células con una mayor frecuencia de células antígeno específicas como resultado de una etapa de enriquecimiento, pero esta población de células puede contener y producir anticuerpos diferentes.

[0746] El término general de "población de células" incluye poblaciones de células pre y post enriquecimiento, teniendo en cuenta que cuando las múltiples etapas de enriquecimiento se llevan a cabo una población de células puede ser puede ser tanto pre-y post-enriquecimiento. Por ejemplo, en una implementación, la presente invención proporciona un método:

[0747] a. cosechar una población de células de un huésped inmunizado para obtener una población de células cosechadas;

217

[0748] b. crear al menos una suspensión de células únicas a partir de la población de células cosechadas;

[0749] c. enriquecer al menos una suspensión de células únicas para formar una primera población de células enriquecida;

[**0750**] d. enriquecer la primera población de células enriquecida para formar una segunda población de células enriquecida;

[**0751**] e. enriquecer la segunda población de células enriquecida para formar una tercera población de células enriquecida, y

[**0752**] f. seleccionar un anticuerpo producido por una célula antígeno específica de la tercera población de células enriquecida.

[**0753**] Cada población celular se puede utilizar directamente en la siguiente etapa, o se puede congelar parcial o totalmente para almacenamiento en un tiempo corto o largo o para las etapas posteriores. También, las células de una población celular se pueden suspender de forma individual para producir suspensiones de células únicas. La suspensión de células únicas se puede enriquecer, de manera que una suspensión de células únicas sirve como pre-enriquecimiento de la población de células. Entonces, una o más suspensiones juntas de células únicas antígeno específicas forman la población de células enriquecida; las suspensiones de células únicas antígeno específicas se pueden agrupar, e.g., re-sembrar para su posterior análisis y/o producción de anticuerpos.

[**0754**] En una implementación, la presente invención proporciona un método para enriquecer una población de células para producir una población celular enriquecida con una frecuencia de células antígeno específicas de cerca de 50% a 100%, o incrementos de las mismas. Preferiblemente, la población de células

218

enriquecida tiene una frecuencia de células antígeno específicas mayor o igual a 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%.

[0755] En otra implementación, la presente invención proporciona un método para enriquecer una población celular en donde la frecuencia de células antígeno específica se aumenta por lo menos unas 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, o incrementos en la misma.

[0756] A lo largo de esta solicitud, el término "incremento" se utiliza para definir un valor numérico en distintos grados de precisión, e.g., con precisión de 10, 1, 0,1, 0,01, etc. El incremento puede ser redondeado a cualquier grado de precisión medible, y el incremento no tiene que ser redondeado en el mismo grado de precisión en ambos lados de un rango. Por ejemplo, el rango de 1 a 100 o incrementos en él incluye los rangos, como 20 a 80, de 5 a 50, y de 0,4 a 98. Cuando el rango es de final abierto, e.g., un rango de menos de 100, los incrementos en él significan incrementos entre 100 y el límite medible. Por ejemplo, menos de 100 o incrementos en él significan 0 a 100 o incrementos en él a menos que la característica, e.g., la temperatura, no esté limitada por 0.

[0757] La antígeno especificidad se puede medir con respecto a cualquier antígeno. El antígeno puede ser cualquier sustancia con la cual se puede unir un anticuerpo, incluyendo pero no limitado a, péptidos, proteínas o fragmentos de ellos, carbohidratos, moléculas orgánicas e inorgánicas; receptores producidos por células animales, células de bacterias, y virus; enzimas, agonistas y antagonistas de las rutas biológicas; hormonas; y citoquinas. Antígenos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN-α, IFN-γ, BAFF, CXCL13, IP-10, VEGF, EPO, EGF, HRG, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y hepcidina. Antígenos preferidos incluyen IL-6, IL-13, TNF-α, VEGF- α, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y hepcidina. En un método que utiliza más de una etapa de enriquecimiento, el antígeno utilizado en cada etapa de

219

enriquecimiento puede ser el mismo o diferentes entre sí. Las etapas de enriquecimiento múltiple con el mismo antígeno pueden producir una gran y/o diversa población de células antígeno específicas; las etapas de enriquecimiento múltiple con diferentes antígenos pueden producir una población de células enriquecida con una especificidad cruzada para los diferentes antígenos.

[**0758**] El enriquecimiento de una población celular se puede realizar por cualquier medio conocido en el arte para aislar células antígeno específicas. Por ejemplo, una población celular se puede enriquecer por técnicas cromatográficas, e.g., lecho de Milteyni o tecnología de lecho magnético. Los lechos se pueden unir directa o indirectamente con el antígeno de interés. En una implementación preferida, el método de enriquecimiento de una población celular incluye al menos una etapa de enriquecimiento cromatográfico.

[0759] Una población celular también se puede enriquecer por cualquier técnica de análisis de antígeno específico conocido en el arte, por ejemplo, una prueba de ELISA o una prueba de halo. Los ensayos ELISA incluyen, pero no se limitan a, la inmovilización selectiva de antígenos (e.g., captura de antígeno biotinilado por estreptavidina, avidina o placa recubierta con neutravidina), recubrimiento de palca antígeno no específico, y a través de una estrategia de construcción de antígeno (e.g., captura selectiva de antígeno seguida por la adición de un patrón enlazante para generar un complejo heteromérico proteína-antígeno). El antígeno se puede unir directa o indirectamente a una matriz sólida o soporte, por ejemplo, una columna. Un ensayo de halo comprende poner en contacto las células con los lechos cargados de antígeno y etiquetados anti-huésped anticuerpo específico para el huésped usado para cosechar las células B. La etiqueta puede ser, por ejemplo, un fluoróforo. En una implementación, al menos se realiza una etapa de ensayo de enriquecimiento en al menos una suspensión de células únicas. En otra implementación, el método de enriquecimiento de una población celular incluye al

220

menos una etapa de enriquecimiento cromatográfico y al menos una etapa de ensayo de enriquecimiento.

[0760] Los métodos de "enriquecimiento" de una población de células por tamaño o por densidad son conocidos en el arte. Véase, por ejemplo, U. S. Pat. N ° 5.627.052. Estas etapas se pueden utilizar en el método actual, además de enriquecer la población de células por la especificidad del antígeno.

[0761] Las poblaciones de células de la presente invención contienen al menos una célula capaz de reconocer un antígeno. Las células que reconocen antígenos incluyen, pero no se limitan a, células B, células de plasma y a la progenie de éstas. En una implementación, la presente invención proporciona una población de células clonales que contiene un tipo único de células B antígeno específicas, es decir, la población de células produce un único anticuerpo monoclonal específico para un antígeno deseado.

[0762] En dicha implementación, se considera que la población clonal de células B antígeno específicas se compone fundamentalmente de antígeno específico, de células secretoras de anticuerpos, que se obtienen por un cultivo nuevo y por el protocolo de selección proporcionado en este documento. En consecuencia, la presente invención también proporciona métodos para la obtención de una población enriquecida de células que contienen al menos un antígeno específico, de células secretoras de anticuerpos. En una implementación, la presente invención proporciona una población enriquecida de células que contienen cerca de 50% a cerca de 100%, o incrementos entre ellos, o mayor o igual a cerca de 60%, 70%, 80%, 90%, o 100% de células antígeno específicas que secretan anticuerpos.

[0763] En una implementación, la presente invención proporciona un método de aislamiento de una célula B única, por enriquecimiento de una población de

221

células obtenidas de un huésped antes de cualquiera de las etapas de selección, e.g., seleccionando una célula B particular de una población de células y/o seleccionando un anticuerpo producido por una célula en particular. La etapa de enriquecimiento se puede realizar como una, dos, tres o más etapas. En una implementación, una célula B única se aísla de una población de células enriquecida antes de confirmar si la célula B única secreta un anticuerpo con especificidad de antígeno y/o una propiedad deseada.

[0764] En una implementación, se utiliza un método de enriquecimiento de una población de células para la producción de anticuerpos y/o selección. Por lo tanto, la presente invención proporciona un método que comprende el enriquecimiento de una población celular antes de seleccionar un anticuerpo. El método puede incluir las etapas de: preparar una población celular que comprende al menos una célula antígeno especifica, enriquecer la población de células mediante el aislamiento de al menos una célula antígeno específica para formar una población de células enriquecida, e inducir la producción de anticuerpos de al menos una célula antígeno específica. En una implementación preferida, la población de células enriquecida contiene más de una célula antígeno específica. En una implementación, cada célula antígeno específica de la población enriquecida se cultiva en condiciones que producen una población clonal de células B antígeno específica antes de aislar un anticuerpo producido de dichas células y/o producir un anticuerpo utilizando dicha célula B, o una secuencia de ácido nucléico correspondientes a dicho anticuerpo. En contraste con las técnicas anteriores en las que los anticuerpos se producen a partir de una población celular con una baja frecuencia de células antígeno específicas, la presente invención permite la selección de anticuerpos de entre células antígeno específicas, con alta frecuencia. Debido a que una etapa de enriquecimiento se hace antes de la selección de anticuerpos, la mayoría de las células, de preferencia, prácticamente todas las células, utilizadas para la producción de anticuerpos son antígeno específicas. Mediante la producción de anticuerpos de una población de células

222

con frecuencia incrementada de especificidad antigénica, se aumenta la cantidad y variedad de anticuerpos.

[0765] En los métodos de selección de anticuerpos de la presente invención, un anticuerpo se selecciona preferiblemente después de una etapa de enriquecimiento y de una etapa de cultivo que resulta en una población clonal de de células B antígeno específicas. Los métodos además pueden comprender una etapa de secuenciación de un anticuerpo seleccionado o una parte de él, de uno o más aislados, de células antígeno específicas. Se puede emplear cualquier método de secuenciación conocido en el arte, y puede incluirse la secuenciación de cadenas pesadas, cadenas livianas región(es) variable(s), y/o región(es) que determinan la complementariedad (CDR).

[0766] Además de la etapa de enriquecimiento, el método de selección de anticuerpos también puede incluir una o más etapas del tamizado de una población de células para el reconocimiento de antígenos y/o de la funcionalidad de los anticuerpos. Por ejemplo, los anticuerpos deseados pueden tener características estructurales específicas, tales como la unión a un epitope particular o imitación de una estructura particular, actividad antagonista o agonista, o actividad neutralizante, e.g., inhibir la unión entre el antígeno y un ligando. En una implementación, la funcionalidad de tamizado de anticuerpos depende del ligando. El tamizado para la funcionalidad de anticuerpo incluye, pero no está limitado a, un ensayo de interacción proteína-proteína *in vitro* de proteínas de interacción que recrea la interacción natural del ligando antígeno con la proteína receptora recombinante y una respuesta basada en la célula que es dependiente del ligando y que fácilmente se puede monitorear (e.g., respuesta de proliferación). En una implementación, el método de selección de anticuerpos incluye una etapa de tamizado de la población de células para la funcionalidad de los anticuerpos mediante la medición de la concentración inhibitoria (IC50). En una implementación, por lo menos uno de los aislados, células antígeno específicas

223

producen un anticuerpo que tiene IC50 de menos de aproximadamente 100, 50, 30, 25, 10 µg / ml, o incrementos en ellos.

[0767] Además de la etapa de enriquecimiento, el método de selección de anticuerpos también puede incluir uno o más pasos de tamizado de una población de células para anticuerpos que se unen fuertemente. La fuerza de la unión del anticuerpo puede medirse por cualquier método conocido en el arte (por ejemplo, Biacore). En una implementación, por lo menos uno de los aislados, células antígeno específico produce un anticuerpo con una alta afinidad por el antígeno, por ejemplo, una constante de disociación (Kd) de menos de unos 5×10^{-10} M-1, preferiblemente cerca de 1×10^{-13} a 5×10^{-10}, 1×10^{-12} a 1×10^{-10}, 1×10^{-12} a $7{,}5\times 10^{-11}$, 1×10^{-11} a 2×10^{-11}, cerca de $1{,}5\times10^{-11}$ o menos, o incrementos de la misma. En esta implementación, se dice que los anticuerpos tienen madurez en la afinidad. En una implementación preferida, la afinidad de los anticuerpos es comparable o superior a la afinidad de cualquiera de Panorex® (edrecolomab), Rituxan® (rituximab), Herceptin® (traztuzumab), Mylotarg® (gentuzumab), MabCampath® (alemtuzumab), Zevalin™ (ibritumomab), Erbitux™ (cetuximab), Avastin™ (bevicizumab), Raptiva™ (efalizumab), Remicade® (infliximab), Humira™ (adalimumab), y Xolair™ (omalizumab). Preferiblemente, la afinidad de los anticuerpos es comparable o superior a la afinidad de Humira™. La afinidad de un anticuerpo también puede incrementarse mediante técnicas conocidas de maduración de la afinidad. En una implementación, se tamiza al menos una población de células, por lo menos una, preferiblemente ambas, para la funcionalidad de anticuerpos y la fuerza de unión del anticuerpo.

[0768] Además de la etapa de enriquecimiento, el método de selección de anticuerpos también puede incluir una o más etapas de tamizado de una población de células para homología de secuencia de anticuerpos, especialmente homología humana.. En una implementación, por lo menos uno de los aislados, de células antígeno específico produce un anticuerpo que tiene homología con un anticuerpo

224

humano de cerca de 50% a 100%, o incrementos de las misma, o mayor que cerca de 60%,705, 80%, 85%, 90% o 95% de homólogos. Los anticuerpos se pueden humanizar para aumentar la homología a una secuencia humana por las técnicas conocidas en el arte, tales como el injerto CDR injerto de residuo que determina la selectividad (SDR).

[0769] En otra implementación, la presente invención también proporciona los anticuerpos en si mismos de acuerdo con cualquiera de las implementaciones descritas anteriormente en términos IC50, Kd, y/o homología.

[0770] El protocolo de selección de células B divulgado aquí tiene un número intrínseco de ventajas respecto a otros métodos de obtención de de células B que secretan anticuerpos y anticuerpos monoclonales específicos para antígenos blanco deseados. Estas ventajas incluyen, pero no se restringen a, las siguientes:

[0771] Primero, se ha encontrado que cuando estos procedimientos de selección se utilizan con un antígeno deseado, como la IL-6 y TNF-α, los métodos resultan reproducibles en células B antígeno específicas capaces de generar lo que parece ser un complemento sustancialmente amplio de anticuerpos, es decir, anticuerpos que se unen a los diferentes epítopes del antígeno. Sin estar sujetos a la teoría, es la hipótesis de que el amplio complemento es atribuible a la etapa de enriquecimiento de antígeno que se lleva a cabo antes de la recuperación de células B inicial. Por otra parte, esta ventaja permite el aislamiento y selección de anticuerpos con diferentes propiedades, estas propiedades pueden variar dependiendo de la especificidad epitópica del anticuerpo particular.

[0772] Segundo, se ha encontrado que el protocolo de selección de células B reproduciblemente produce un cultivo de células B clonal que contienen células B únicas, o su progenie, que secretan un anticuerpo monoclonal único que generalmente se une al antígeno deseado con una afinidad de unión relativamente

225

alta, es decir, picomolar o mejores afinidades de unión al antígeno. Al contrario, los métodos anteriores de selección de anticuerpos tienden a producir relativamente pocos anticuerpos de alta afinidad y por lo tanto requieren los procedimientos extensivos de selección para aislar un anticuerpo con potencial terapéutico. Sin estar sujeto a la teoría, la hipótesis de que los resultados del protocolo, tanto en materia de inmunización B in vivo de células del huésped (inmunización primaria), seguida por un segunda estimulación *in vitro* de células B (etapa de imprimación del antígeno secundario) que pueden mejorar la capacidad y la propensión de la recuperación de clones de células B para secretar único anticuerpos monoclonales específicos únicos con una alta afinidad para el antígeno blanco.

[0773] Tercero, se ha observado (como se muestra aquí con IL-6 células B específicas) que el protocolo para selección de células B reproduciblemente produce células B enriquecidas que producen IgG que son, en promedio, altamente selectivo (antígeno específico) para el blanco deseado. El antígeno de células B enriquecidas El Antígeno enriquecido células B recuperadas por estos métodos se considera que contienen células B capaces de producir el complemento deseado completo de especificidades epitópicas como se indicó anteriormente.

[0774] Cuarto, se ha observado que los protocolos de selección de células B, incluso cuando se utiliza con antígenos pequeños, es decir, los péptidos de 100 aminoácidos o menos, por ejemplo, de longitud de 5-50 aminoácidos, reproduciblemente da lugar a un cultivo de clones de células B que secreta un único anticuerpo de alta afinidad para antígeno pequeño, por ejemplo, un péptido. Esto es muy sorprendente, ya que generalmente es muy difícil, requiere de un trabajo intenso, ya veces ni siquiera es posible producir anticuerpos de alta afinidad con pequeños péptidos. En consecuencia, la invención puede ser utilizada para producir anticuerpos terapéuticos para blancos de péptidos deseados, por

226

ejemplo, virales, bacterianas o péptidos auto-antígenos, permitiendo así la producción de anticuerpos monoclonales con propiedades de unión muy discretas o incluso la producción de una mezcla de anticuerpos monoclonales para diferentes blancos de péptido, por ejemplo, distintas cepas virales. Esta ventaja puede ser especialmente útil en el contexto de la producción de una vacuna terapéutica o profiláctica con una valencia deseada, como vacuna HPV que induce inmunidad protectora frente a diferentes cepas de HPV.

[0775] Quinto, el protocolo de selección de células B, sobre todo cuando se usa con las células B derivadas de conejos, tiende a producir de forma reproducible las secuencias del anticuerpo antígeno específico que son muy similares a las inmunoglobulinas humanas endógenas (cerca de 90% similares al nivel de los aminoácidos) y que contienen las CDR que poseen una longitud muy similar a las inmunoglobulinas humanas y por lo tanto requieren poca o ninguna modificación en la secuencia (por lo general en la mayoría solo unos pocos residuos CDR que pueden ser modificados en la secuencia del anticuerpo padre y no se introducen residuos exógenos a la estructura) con el fin de eliminar los problemas de inmunogenicidad potencial. En particular, preferiblemente el anticuerpo recombinante contendrá sólo los residuos del huésped (conejo) CDR1 CDR2 necesarios para el reconocimiento de antígenos y todo CDR3. Por lo tanto, la alta afinidad de unión del antígeno de las secuencias del anticuerpo recuperado producido de acuerdo con las células B y el protocolo de selección de anticuerpos permanece intacta o sustancialmente intacta incluso con la humanización.

[0776] En suma, estos métodos que se pueden utilizar para producir anticuerpos presentan alta afinidad de unión a diferentes epítopes con el uso de un protocolo más eficiente que previamente se conoció.

[0777] En una implementación específica, la presente invención proporciona un método para identificar una célula B única que secreta un anticuerpo específico

227

para un antígeno deseado y que, opcionalmente, posee al menos una propiedad funcional deseada, tal como la afinidad, la avidez, la actividad citolítica y similares por un proceso que incluye las siguientes etapas

[0778] a. Inmunizar un huésped contra un antígeno;

[0779] b. Cosechar las célula B del huésped;

[0780] c. enriquecer las células B cosechadas para aumentar la frecuencia de células antígeno específico;

[0781] d. Hacer al menos una suspensión de células únicas;

[0782] e. cultivar una sub-población de la suspensión de células únicas en condiciones que favorezcan la supervivencia de un solo antígeno específico de células B por pozo de cultivo;

[0783] f. aislar las células B de la sub-población, y

[0784] g. determinar si las células B únicas producen un anticuerpo específico para el antígeno.

[0785] Típicamente, estos métodos además, comprenderán una etapa adicional de aislamiento y secuenciación, en todo o en parte, de las secuencias de polipéptido y ácido nucléico que codifica el anticuerpo deseado. Estas secuencias o versiones modificadas o partes de ellos se pueden expresar en las células del huésped que se desee con el fin de producir anticuerpos recombinantes para un antígeno deseado.

228

[0786] Como se señaló anteriormente, se considera que la población clonal de células B comprende predominantemente células B que secretan anticuerpos produciendo anticuerpos contra el antígeno deseado. También se considera con base en los resultados experimentales obtenidos con algunos antígenos y con diferentes poblaciones de células B que las células B, producidas por clonación y las células antígeno específicas derivadas de ellas producidas de acuerdo con la invención secretan un anticuerpo monoclonal que es típicamente de relativa alta afinidad y además es capaz de producir de manera eficiente y reproducible una selección de los anticuerpos monoclonales de mayor variabilidad epitópica en comparación con otros métodos de obtención de anticuerpos monoclonales a partir de células B antígeno específicas cultivadas. En una implementación ejemplar, la población de células inmunes utilizadas en tales métodos de selección de células B se deriva de conejo. Sin embargo, se pueden utilizar, alternativamente otros huéspedes que producen anticuerpos, incluidos huéspedes no-humanos y humanos. Se considera que el uso de conejos como fuente de células B puede mejorar la diversidad de los anticuerpos monoclonales que se pueden obtener por los métodos. También, las secuencias de anticuerpos derivadas de conejos según la invención, típicamente poseen secuencias con un alto grado de identidad de secuencia con las secuencias de anticuerpo humano haciéndolos favorables para uso en seres humanos, ya que deben poseer poca antigenicidad. En el curso de la humanización, el anticuerpo humanizado final contiene mucho menor contenido de residuos extraños/del huésped, generalmente restringidos a un subconjunto de los residuos CDR del huésped que difieren drásticamente debido a sus naturalezas frente a la secuencia blanco humana utilizada en el injerto. Esto mejora la probabilidad de recuperación de la actividad completa de la proteína del anticuerpo humanizado.

[0787] Los métodos de selección de anticuerpos usando una etapa de enriquecimiento divulgados en este documento incluyen la etapa de obtención de una población de células que contienen células inmunes a partir de un huésped

229

inmunizado. Los métodos de obtención de una población de células que contiene células inmunizadas a partir de un huésped inmunizado son conocidos en el arte y en general incluyen inducir una respuesta inmune en un huésped y la recolección de células del huésped para obtener una o más poblaciones de células. La respuesta puede ser provocada por la inmunización del huésped contra un antígeno deseado. Alternativamente, el huésped que se utiliza como fuente de tales células inmunes puede estar expuesto de forma natural a los antígenos deseados, como un individuo que ha sido infectado con un patógeno en particular, como una bacteria o un virus o, alternativamente, el individuo afectado por un cáncer ha generado una respuesta a cáncer con anticuerpos específicos.

[0788] Los animales huésped son bien conocidos en el arte e incluyen, pero no se limitan a, cerdo de guinea, conejo, ratón, rata, primates no-humanos, humanos, así como otros mamíferos y roedores, pollo, vaca, cerdo, cabra, y oveja. Preferiblemente, el huésped es un mamífero, más preferiblemente, conejo, ratón, rata o humano. Cuando se expone a un antígeno, el huésped produce anticuerpos como parte de la respuesta inmune natural al antígeno. Como se ha mencionado, la respuesta inmune puede ocurrir naturalmente, como consecuencia de una enfermedad, o se puede inducir por inmunización con el antígeno. La inmunización se puede hacer por cualquier método conocido en el arte, tales como, por una o más inyecciones del antígeno, con o sin un agente para mejorar la respuesta inmune, como adyuvante completo o incompleto de Freund. En otra implementación, la invención también contempla la inmunización intrabazal . Como alternativa para inmunizar *in vivo* un animal huésped, el método puede incluir la inmunización de un cultivo de células huésped *in vitro*.

[0789] Después de dejar algún tiempo para que se produzca la respuesta inmune (e.g., medida por la detección de anticuerpos séricos), las células de animales huésped se cosechan para obtener una o más poblaciones de células. En una implementación preferida, una población de células recolectadas se tamiza para

230

detectar anticuerpos que se enlazan fuertemente y/o tienen funcionalidad de anticuerpos. Una población de células recolectadas preferentemente de al menos uno de los siguientes, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y / o células mononucleares de sangre periférica (PBMCs). Las células se pueden colectar de más de una fuente y se combinan. Algunas fuentes se pueden preferir para ciertos antígenos. Por ejemplo, se prefieren para IL-6; bazo, ganglios linfáticos, y PBMCs, y para TNF se prefiere ganglios linfáticos. La población de células se recolecta después de cerca de 20 a cerca de 90 días o en incrementos de tiempo, después de la vacunación, preferiblemente de 50 a cerca de 60 días. Una población de células colectadas y / o se puede enriquecer una suspensión de células únicas, se tamizan y / o se cultivan para la seleccionar los anticuerpos. La frecuencia células antígeno específicas dentro de una población de células recolectadas es generalmente cerca de 1% a cerca del 5%, o incrementos de la misma.

[0790] En una implementación, una suspensión de células únicas colectadas a partir de una población de células recolectadas se enriquece, preferiblemente mediante el uso de lechos de Miltenyi. De la población de células recolectadas con una frecuencia de células antígeno específicas de cerca de 1% a 5%, una población de células enriquecida luego derivada tiene una frecuencia de células antígeno específicas de aproximadamente 100%.

[0791] El método de selección de anticuerpos utilizando una etapa de enriquecimiento incluye una etapa para la producción de anticuerpos de al menos una célula antígeno específica de una población de células enriquecida. Los métodos de producción de anticuerpos *in vitro*, son bien conocidos en el arte, y se puede emplear cualquier método apropiado. En una implementación, una población de células enriquecida, tal como una suspensión de células únicas antígeno específicas colectadas de una población celular, se siembran con varias densidades celulares tales como, 50, 100, 250, 500, o de otros incrementos de entre 1 y 1000 células por pozo. Preferiblemente, la sub-población está compuesta

231

por no más de unos 10.000 antígeno específico, células secretoras de anticuerpos, más preferiblemente de cerca de 50-10,000, cerca de 50-5,000, cerca de 50-1,000, cerca de 50-500, cerca de 50-250 antígeno-específicas , células secretoras de anticuerpos, o incrementos de los mismos. Luego, estas sub-poblaciones se cultivan en un medio adecuado, (e.g., un medio acondicionado para células T activadas,, especialmente en un medio acondicionado para células T de conejo activadas de 1-5%) en una capa de alimentación, preferiblemente bajo condiciones que favorezcan la sobrevivencia de células que secretan anticuerpos únicos que proliferan por pozo de cultivo. La capa de alimentación, generalmente está compuesta de material celular irradiado, e.g., células EL4B, y no hace parte de la población celular. Las células se cultivan en un medio adecuado por un tiempo suficiente para la producción de anticuerpos, por ejemplo, cerca de 1 día a cerca de 2 semanas, cerca de 1 día a cerca de 10 días, por lo menos unos 3 días, cerca de 3 a cerca de 5 días, cerca de 5 días a cerca de 7 días, por lo menos unos 7 días, u otros incrementos en el mismo. En una implementación, ser puede cultivar simultáneamente más de una sub-población. Preferiblemente, una célula que produce un anticuerpo único y su descendencia sobrevive en cada pozo, por lo tanto proporciona una población clonal de células B antígeno específica en cada pozo. En esta etapa, la inmunoglobulina G (IgG) producida por la población clonal es correlativamente alta con la especificidad antigénica. En una implementación preferida, los IgGs presentan una correlación con la especificidad de antígeno que es mayor de cerca de 50%, más preferiblemente superior a 70%, 85%, 90%, 95%, 99%, o incrementos de la misma. Ver la Figura 3, que demuestra una correlación ejemplar para la IL-6. Las correlaciones se demostraron al poner cultivos de células B bajo condiciones limitantes para establecer, por pozo, productos anticuerpos antígeno específico único. Se compararon antígeno- específico versus síntesis general de IgG. Se observaron tres poblaciones: IgG que reconoce un formato único de antígeno (biotinilado y recubrimiento directo), IgG detectable y el reconocimiento del antígeno, independientemente de la inmovilización, y la

232

producción de solo IgG. La producción de IgG correlaciona altamente con la especificidad del antígeno.

[0792] El sobrenadante que contiene los anticuerpos opcionalmente se puede recoger y se puede enriquecer, tamizar y/o cultivar para la selección de anticuerpos de acuerdo con las etapas descritas anteriormente. En una implementación, el sobrenadante se enriquece (preferiblemente por un ensayo para especificidad del antígeno, especialmente una prueba de ELISA) y/o hacer tamizaje para la funcionalidad del anticuerpo.

[0793] En otra implementación, el enriquecido, preferiblemente clonal , la población de células B antígeno específica de la que el sobrenadante descrito anteriormente se tamiza de manera opcional con el propósito de detectar la presencia de anticuerpos monoclonales secretados deseados se utiliza para el aislamiento de unas pocas células B, preferiblemente, una célula B única, que luego se ensaya con un ensayo apropiado con el fin de confirmar la presencia de células B que producen anticuerpos únicos en la población clonal de células B. En una implementación cerca de 1 a cerca de 20 células se aislaron de la población clonal de células B, preferiblemente menos de cerca de 15, 12, 10, 5 ó 3 células, o incrementos de las mismas, preferiblemente una célula única. El tamizado se hace con una prueba de especificidad del antígeno, especialmente en un ensayo de halo. El ensayo de halo se puede realizar con la longitud completa de la proteína, o con un fragmento de la misma. El sobrenadante que contiene el anticuerpo también se puede tamizar por lo menos para uno de los siguientes: afinidad enlazante de antígeno, agonismo o antagonismo del enlace antígeno-ligando, inducción o inhibición de la proliferación de tipos de células de blanco específico; e inducción o inhibición de una ruta biológica que involucra al antígeno.

[0794] La célula antígeno específica identificada se puede utilizar para obtener las correspondientes secuencias de ácido nucléico que codifica el anticuerpo

233

monoclonal deseado. (Digestión con AluI puede confirmar, que por cada pozo solamente se produce un tipo de anticuerpo monoclonal único.) Como se mencionó anteriormente, estas secuencias pueden ser mutadas, tal como por humanización, con el fin de hacerlas adecuadas para su uso en medicamentos humanos.

[0795]Como se ha mencionado, la población de células B enriquecida utilizada en el proceso también se puede enriquecer, tamizar, y/o cultivar para la selección de anticuerpos de acuerdo con las etapas descritas anteriormente que se pueden repetir o realizar en un orden diferente. En una implementación preferida, al menos una célula de las enriquecidas, preferiblemente clonal, una población de células antígeno específica, se aisla, se cultiva y se utiliza para la selección de anticuerpos.

[0796] Así, en una implementación, la presente invención proporciona un método que comprende:

[0797] a. Cosechar una población de células de un huésped inmunizado para obtener una población de células cosechadas;

[0798] b. Hacer al menos una suspensión de células únicas de la población de células cosechadas;

[0799] c. Enriquecimiento de al menos una suspensión de células únicas, preferiblemente por cromatografía, para formar una primera población de células enriquecida;

[0800] d. Enriquecimiento de la primera población de células enriquecida, preferiblemente por el ensayo ELISA, para formar una segunda población de

células enriquecida que, preferiblemente, es clonal, i.e., que sólo contiene un tipo único de células B antígeno específicas;

[0801] e. Enriquecimiento de la segunda población de células enriquecidas, preferiblemente por el ensayo del halo, para formar una tercera población celular enriquecida que contiene una única o un escaso número de células B que producen anticuerpos específicos a un antígeno deseado, y

[0802] f. Seleccionar un anticuerpo producido por una célula antígeno específica aislada de la tercera población de células enriquecida.

[0803] El método además puede incluir uno o más pasos de tamizado de la población de células recolectadas para anticuerpos enlazantes fuertes (de afinidad, avidez) y/o funcionalidad de anticuerpos. Etapas de tamizado adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, métodos de ensayo que detectan: si el anticuerpo producido por la célula B antígeno específica identificada produce un anticuerpo que posee una afinidad enlazante mínima al antígeno , si el anticuerpo hace agonismo o hace antagonismo con la unión de un antígeno deseado para un ligando; si el anticuerpo induce o inhibe la proliferación de un tipo específico de célula, si el anticuerpo induce o provoca una reacción citolítica contra células blanco, si el anticuerpo se enlaza a un epítope específico, y si el anticuerpo modula (inhibe o hace agonismo) una vía biológica específica o vías específicas que involucran al antígeno.

[0804] Del mismo modo, el método puede incluir uno o más etapas de tamizado de la segunda población de células enriquecida para anticuerpos que enlazan fuertemente y/o para la funcionalidad de anticuerpos.

[0805] El método además puede incluir una etapa de secuenciación de la secuencia del polipéptido o la correspondiente secuencia de ácido nucléico del

235

anticuerpo seleccionado. El método también puede incluir una etapa de producción de un anticuerpo recombinante usando la secuencia, un fragmento de la misma, o una versión modificada genéticamente del anticuerpo seleccionado. Los métodos para la mutación de las secuencias del anticuerpo con el propósito de retener las propiedades deseadas son bien conocidos por aquellos versados en el arte e incluyen humanización, quimerización, producción de anticuerpos de cadena sencilla; estos métodos para producir mutaciones puede producir anticuerpos recombinantes que poseen la función efectora deseada, inmunogenicidad, estabilidad, remoción o adición de glicosilación y similares El anticuerpo recombinante se puede producir por cualquier célula recombinante adecuada, que incluye, pero no se limita a células de mamíferos, tales como CHO, COS, BHK, HEK-293, células de bacterias, levaduras, células de las plantas, células de insectos, y las células de anfibios. En una implementación, los anticuerpos se expresan en células de levadura poliploidales, i.e., células de levadura diploide, en particular Pichia.

[0806] En una implementación, el método comprende:

[0807] a. inmunizar a un huésped contra un antígeno para producir anticuerpos huésped;

[0808] b. tamizar los anticuerpos huésped para especificidad de antígeno y neutralización;

[0809] c. Cosechar las células B del huésped;

[0810] d. enriquecer las células B cosechadas para crear una población de células enriquecida con una mayor frecuencia de células antígeno específicas;

236

[0811] e. cultivar una o más subpoblaciones de la población celular enriquecida en las condiciones que favorecen la sobrevivencia de una célula única B para producir una población clonal en al menos un pozo de cultivo;

[0812] f. determinar si la población clonal produce un anticuerpo específico para el antígeno;

[0813] g. aislar una célula única B, y

[0814] h. secuenciar la secuencia de ácido nucléico de los anticuerpos producidos por las células B única.

[0815] Métodos de humanización de anticuerpos.

En otra implementación de la invención, se proporciona un método para humanizar anticuerpos cadenas livianas y cadenas pesadas. En esta implementación, se sigue el siguiente método para humanización de las cadenas pesadas y de las cadenas livianas:

[0816] Cadena liviana

[0817] 1. Identificar el aminoácido que es el primero después de la secuencia del péptido señal. Este es el comienzo de marco 1. El péptido señal se inicia en la metionina y la primera iniciación es típicamente, pero no necesariamente de 22 aminoácidos de longitud para secuencias de proteínas de cadena liviana de conejo. El comienzo del polipéptido maduro también puede determinarse experimentalmente por secuenciación N-terminal de proteínas, o se puede predecir mediante un algoritmo de predicción. Este es también el comienzo de Marco 1 como se define clásicamente por aquellos versados en el arte.

237

[0818] Ejemplo: RbtVL residuo de aminoácido 1 en la figura 2, iniciando por 'AYDM... '

[0819] 2. Identificar el final del marco 3. Esto es típicamente de 86-90 aminoácidos tras el inicio de Marco 1 y típicamente es un residuo de cisteína precedido por dos residuos de tirosina. Este es el final del Marco de 3, como se define clásicamente por aquellos versados en el arte.

[0820] Ejemplo: RbtVL residuo de aminoácido 88 en la figura. 2, que termina como "TYYC '

[0821] 3. Uso de la secuencia de cadena liviana de conejo del polipéptido a partir del inicio del marco 1 al final del Marco de 3 según la definición anterior y se realiza una búsqueda de homología de la secuencia para la mayoría de secuencias de proteínas de anticuerpos humanos más similares anticuerpos humanos. Esto será típicamente una búsqueda contra secuencias en la línea germinal humana anteriores a la maduración del anticuerpo con el fin de reducir la posibilidad de inmunogenicidad, sin embargo, se puede utilizar cualquier secuencia humana. Típicamente, un programa como BLAST se puede usar para buscar una base de datos de secuencias para la mayoría de los homólogos. Las bases de datos de secuencias de anticuerpos humanos se pueden encontrar en diversas fuentes, tales como NCBI (National Center for Biotechnology Information).

[0822] Ejemplo: La secuencia de aminoácidos RbtVL de los residuos numerados del 1 al 88 en la figura. 2 es BLASTiada contra una base de datos de anticuerpos humanos de línea germinal. Se muestran en la figura 2, las primeras tres secuencias únicas retornadas como L12A, V1 y Vx02.

[0823] 4. En general, la mayoría de los homólogos humanos de línea germinal de secuencia variable de cadena liviana se utilizan como base para la humanización.

238

Sin embargo aquellos versados en el arte podrán decidir usar otra secuencia que no tenga la más alta homología según lo determinado por el algoritmo de homología, con base en otros factores que incluyen vacíos de la secuencia y similaridades en el marco.

[0824] Ejemplo: En la Figura 2, L12A fue la secuencia variable de cadena liviana de línea germinal humana más homóloga y se usa como base para humanización de RbtVL.

[0825] 5. Determinar el marco y el arreglo CDR (FR1, FR2, FR3, CDR1 & CDR2) para el homólogo humano que se utiliza para la humanización de la cadena de liviana. Esto se usa en el diseño tradicional como se describe en el campo. Alinear la secuencia variable de cadena variable de conejo con el homólogo humano, manteniendo el diseño del marco y las regiones CDR.

[0826] Ejemplo: En la Figura 2, la secuencia de RbtVL se alinea con la secuencia homóloga L12A humanos, y se indican el marco y los dominios de CDR.

[0827] 6. Reemplazar las regiones CDR1 y CDR2 de la secuencia homóloga de cadena liviana humana con las secuencias CDR1 y CDR2 de la secuencia de conejo. Si hay diferencias de longitud entre las secuencias de conejo y las secuencias CDR humanas entonces se usa la totalidad de las secuencias CDR de conejo y sus longitudes. Es posible que la especificidad, afinidad y / o inmunogenicidad del anticuerpo humanizado puede estar inalterado si se realizan intercambios en la secuencia más pequeña o más grande, o si los residuo(s) específicos(s) se alteran, sin embargo los intercambios tal como se describen se han utilizado con éxito, pero no excluyen la posibilidad de que se permitan otros cambios.

[0828] Ejemplo: En la Figura 2 , los residuos de aminoácido CDR1 y CDR2 de la cadena liviana L12A variable homóloga humana son reemplazados por las secuencias de aminoácidos de la secuencia de cadena liviana CDR1 y CDR2 de los anticuerpos de conejo RbtVL. Los marcos humanos L12A 1, 2 y 3 no se alteran. La secuencia humanizada resultante se muestra a continuación como VIh de residuos numerados del 1 a 88. Tenga en cuenta que están subrayados los residuos que son diferentes de la secuencia de L12A humana, y son por lo tanto residuos de aminoácido derivados de conejo. En este ejemplo, sólo 8 de los 88 residuos son diferentes en la secuencia humana.

[0829] 7. Después del marco 3 de la secuencia del nuevo híbrido creado en el paso 6, se une toda la secuencia de anticuerpo de cadena liviana de conejo CDR3. La secuencia CDR3 puede tener diferentes longitudes, pero típicamente es de una longitud de 9 a 15 residuos de aminoácido. La región CDR3 y el comienzo de la región del siguiente marco 4 está definida de manera clásica e identificable por aquellos versados en el arte. Típicamente, el inicio del marco 4, y por lo tanto después el final de CDR3 consiste de la secuencia ´.FGGG...', sin embargo, pueden existir algunas diferencias en estos residuos.

[0830] Ejemplo: En la Figura 2, la CDR3 de RbtVL (residuos de aminoácidos numerados 89-100) se adicionan después del final del marco 3 en la secuencia humanizada indicada como VIh.

[0831] El marco 4 de cadena liviana de conejo, el cual es típicamente el final de 11 residuos de aminoácidos de la cadena liviana variable y comienza, como se indica en el Paso 7 anterior y típicamente termina con la secuencia de aminoácidos ´... VVKR´ se reemplaza por homólogo del marco 4 de cadena liviana humano más cercano, por lo general de la secuencia de la línea germinal. Frecuentemente, este marco 4 de cadena liviana humano es de la secuencia "FGGGTKVEIKR. Es posible que otras secuencias marco 4 de cadena liviana humanas que no son las

240

más homólogas o de otra manera diferentes se pueden utilizar sin afectar la especificidad, afinidad y / o inmunogenicidad del anticuerpo humanizado resultante. Esta secuencia de marco 4 de cadena liviana humana se adiciona al final de la secuencia humanizada de cadena liviana variable inmediatamente después de la secuencia CDR3 del Paso 7 anterior. Este es ahora el final de la secuencia de aminoácidos humanizada de cadena liviana variable.

[0832] Ejemplo: En la Figura 2, El marco 4 (FR4) de la secuencia de cadena liviana de conejo RbtVL se muestra encima de la secuencia FR4 homóloga humana. La secuencia FR4 humana se adiciona a la secuencia de cadena liviana variable humanizada (VIh) justo después del final de la región CD3 agregada en el Paso 7anterior.

[0833] Cadena pesada

[0834]1. Identificar el aminoácido que es el primero después de la secuencia del péptido señal. Este es el comienzo del marco 1. El péptido señal se inicia en la primera metionina de iniciación y tiene típicamente una longitud de 19 aminoácidos para las secuencias de proteínas de la cadena pesada en el conejo. Típicamente, pero no necesariamente siempre, los residuos de 3 aminoácidos finales de un péptido señal de cadena pesada de conejo son '... VQC ', seguida por el inicio del marco 1. El comienzo del polipéptido maduro también se puede determinar experimentalmente por secuenciación N-terminal de proteínas, o se puede predecir usando un algoritmo de predicción. Este es también el comienzo del marco 1 como se define clásicamente por los versados en el arte.

[0835] Ejemplo: El residuo 1 de aminoácido RbtVH en la figura 1. 2, iniciando con 'QEQL...'

241

[0836] 2. Identificar el final del marco 3. Esto es típicamente de 95-100 aminoácidos tras el inicio de marco 1 y típicamente tiene la secuencia final de 'CAR...' (Sin embargo la alanina puede ser también valina). Este es el final del marco de 3, como se define clásicamente por aquellos versados en el arte.

[0837] Ejemplo: El residuo 98 de aminoácido RbtVH en la figura 2, iniciando con ' FCVR...'

[0838] 3. Usar la secuencia de cadena pesada de conejo del polipéptido de inicio a partir del comienzo del marco del 1 al final del marco 3 como se definió anteriormente y realizar una búsqueda de homología de la secuencia para la mayoría de secuencias de proteínas de anticuerpos más similares al humano. Esto típicamente será contra una base de datos de secuencias de la línea germinal humana antes de la maduración de anticuerpos con el fin de reducir la posibilidad de inmunogenicidad, sin embargo, se puede cualquier secuencia humana. Típicamente, un programa como BLAST se puede utilizar para buscar una base de datos de secuencias para la mayoría de los homólogos. Las bases de datos de secuencias de anticuerpos humanos se puede encontrar ren diversas fuentes, tales como NCBI (National Center for Biotechnology Information).

[0839] Ejemplo: La secuencia de aminoácido de los residuos RbtVH numerados de 1 a 98 en la figura. 2 se BLASTió contra una base de datos de anticuerpos humanos de línea germinal. Las tres secuencias únicas retornadas se muestran en la figura. 2, 3-64-04, 3-66-04, 3-53-02 y 3-53-02.

[0840] 4. Generalmente, los homólogos de la secuencia variable de cadena pesada de línea germinal humana se utilizan como base para la humanización. Sin embargo los versados en el arte podrán decidir usar otra secuencia que no sea la más homóloga como se determinó por el algoritmo de homología, con base en

otros factores que incluyen vacío en la secuencia y similitudes en el marco.

[0841] Ejemplo: 3-64-04 en la figura. 2 fue la secuencia de cadena pesada variable de línea germinal humana más homóloga y se utiliza como base para la humanización de btVH.

[0842] 5. Determinar el marco y el arreglo CDR (FR1, FR2, FR3, CDR1 & CDR2) para el homólogo humano que se utiliza para la humanización de la cadena pesada. Este es el uso del diseño tradicional como se describe en el campo. Alinear la secuencia de cadena pesada variable de conejo con el homólogo humano, manteniendo el diseño del marco y las regiones CDR.

[0843] Ejemplo: En la Figura 2, la secuencia RbtVH se alinea con la secuencia humana homóloga 3-64-04, y se indican el marco y los dominios CDR.

[0844] 6. Reemplazar las regiones CDR1 y CDR2 de la secuencia de cadena pesada homóloga humana con las secuencias CDR1 y CDR2 de la secuencia de conejo. Si hay diferencias de longitud en las secuencias CDR de conejo y humana, entonces se usa la totalidad de secuencias CDR de conejo y sus longitudes. Además, puede ser necesario reemplazar los tres últimos aminoácidos de cadena pesada humana de la región del marco 1 con los últimos tres aminoácidos de la región de marco 1 de cadena pesada de conejo. Típicamente, pero no siempre, en el marco 1 de la cadena pesada de conejo estos tres residuos vienen después de un residuo de Glicina precedido por un residuo de Serina. Además, puede ser necesario reemplazar el aminoácido final de la región de marco 2 de cadena pesada humana con el aminoácido final del marco 2 de cadena pesada de conejo. Típicamente, pero no necesariamente siempre, este es un residuo de Glicina precedido por un residuo de Isoleucina en el marco 2 de cadena pesada de conejo. Es posible que la especificidad, afinidad y/o inmunogenicidad del anticuerpo resultante humanizado puede son estar alterado si se realizan

243

intercambios en la secuencia más larga o más pequeña, o si los residuos específicos (s) se alteran, sin embargo los intercambios tal como se describen se han utilizado con éxito, pero no excluyen la posibilidad de que se puedan permitir otros cambios. Por ejemplo, un residuo del aminoácido triptófano se producen típicamente cuatro residuos antes del final de la región CDR2 de cadena pesada de conejo, mientras que este residuo CDR2de cadena pesada en humanos es típicamente un residuo de Serina. Cambiando este residuo de triptófano de conejo a un residuo de Serina humana en esta posición se ha demostrado que no tiene o tiene un mínimo efecto sobre la especificidad o afinidad del anticuerpo humanizado, y por esto además minimiza el contenido de residuos de aminoácidos derivados de la secuencia de conejo en la secuencia humanizada.

[0845] Ejemplo: En la Figura 2, los residuos de aminoácidos CDR1 y CDR2 de la cadena pesada variable homóloga humana se reemplazan por las secuencias de aminoácidos CDR1 y CDR2 de la secuencia de cadena liviana de anticuerpos de conejo RbtVH, con excepción del residuo encajado, que es triptófano en la secuencia de conejo (posición número 63) y Serina en la misma posición en la secuencia humana, y se mantiene como residuo de Serina humana. Además de los cambios a CDR1 y CDR2, los últimos tres aminoácidos de marco 1 (posiciones 28-30), así como también el residuo final del marco 2 (posición 49) se retienen como residuos de aminoácidos de conejo en vez de humanos. La secuencia humanizada resultante se muestra a continuación como VHh de residuos numerados de 1 a 98. Tenga en cuenta que solamente los residuos que son diferentes de la secuencia humana 3-64-04 humanos están subrayadas, y por lo tanto son residuos de aminoácido derivados de conejo. En este ejemplo, solamente 15 de los 98 residuos son diferentes de los de la secuencia humana.

[0846] 7. Después de marco 3 de la nueva secuencia híbrida creada en la etapa 6, se une toda la secuencia CDR3 de anticuerpos de cadena pesada de conejo. La secuencia CDR3 puede tener varias longitudes, pero es típicamente de longitud 5

244

a 19 residuos de aminoácido. La región CDR3 y el comienzo de la siguiente región de del marco 4 región se definen clásicamente y son identificables por los versados en el arte. Típicamente, el inicio del marco de 4, y por lo tanto después del final de CDR3 consiste de la secuencia WGXG... (Donde X es típicamente Q o P), sin embargo, pueden existir algunas variaciones en estos residuos.

[0847] Ejemplo: Se adicionan CDR3 de RbtVH (residuos de aminoácidos numerados 99-110) después del final del marco 3 en la secuencia humanizada indicada como VHh.

[0848] 8. El marco 4 de cadena pesada de conejo, que típicamente es el final de 11 residuos de aminoácido de la cadena pesada variable y empieza, como se indica la etapa anterior, y típicamente termina con la secuencia de aminoácido'... TVSS' se reemplaza con el homólogo humano más cercano del marco 4 de cadena pesada, por lo general de la secuencia de la línea germinal. Con frecuencia, este marco 4 humano de cadena pesada es de la secuencia 'WGQGTLVTVSS'. Es posible que se puedan utilizar otras secuencias humanas de marco 4 de cadena pesada que no son las más homólogas o de otra manera, diferentes sin afectar la especificidad, afinidad y/o inmunogenicidad del anticuerpo humanizado resultante. Esta secuencia de marco 4 de cadena pesada se adiciona al final de la secuencia variable humanizada de cadena pesada inmediatamente después de la secuencia CDR3 de la etapa 7 anterior. Este es ahora el final de la secuencia variable de aminoácido humanizada de cadena pesada.

[0849] Ejemplo: en la figura 2, el marco 4 (FR4) de la secuencia de cadena pesada de conejo RvtVH se muestra antes una secuencia FR4 pesada humana homóloga. La secuencia FR4 humana se adiciona a la secuencia variable de cadena pesada humanizada (VHh) a la derecha después del final de la region CD3 adicionada en la Etapa 7 anterior.

245

Métodos para producir anticuerpos y fragmentos de éstos

[0850] La invención también se dirige a la producción de anticuerpos descritos aquí o fragmentos de éstos. Los polipéptidos recombinantes que corresponden a los anticuerpos descritos aquí a fragmentos de éstos se secretan de poliploidales, preferiblemente cepas tetraploides o diploides de levadura capaces de aparearse. En una implementación ejemplar, la invención se dirige a los métodos para producir estos polipéptidos recombinantes que se secretan durante periodos prolongados utilizando cultivos que comprenden levaduras poliploides, i.e., por lo menos algunos días a una semana, más preferiblemente al menos un mes o algunos meses, y aún más preferiblemente en al menos 6 meses a un año o más. Estos cultivos de levaduras poliploides expresarán en al menos 10-25 mg/litro del polipéptido, más preferiblemente al menos 50-250 mg/litro, aún más preferiblemente al menos 500-1000 mg/litro, y mucho más preferiblemente 1 gramos por litro o más de el (los) polipéptido(s) recombinante(s).

[0851] En una implementación de la invención un par de células haploides de levadura marcada genéticamente se transforman con vectores de expresión que comprenden sub-unidades de una proteína heteromultimérica. Una célula haploide comprende un primer vector de expresión, y una segunda célula haploide comprende un segundo vector de expresión. En otra implementación las células de levadura diploides se transformarán con uno o más vectores de expresión que proporcionan para la expresión y secreción uno o más de los polipéptidos recombinantes. En aún otra implementación una célula haploide única se puede transformar con uno o más vectores y se utiliza para producir levadura poliploide por fusión o estrategias de apareamiento. En aún otra implementación un cultivo de levadura diploide se puede transformar con uno o más vectores que proporcionan la expresión y secreción de polipéptido o de polipéptidos deseados. Estos vectores pueden comprender vectores e.g., plásmidos linealizados u otros productos DNA lineales que se integran al azar en el genoma de las células de

levadura, a través de recombinación homóloga, o usando una recombinasa tal como Cre/Lox o Flp/Frt. Opcionalmente, vectores de expresión adicionales se pueden introducir en las células haploides o diploides; o los primeros o los segundos vectores de expresión pueden contener secuencias de codificación adicionales; para la síntesis de heterotrímeros; heterotetrámeros; etc. Los niveles de expresión de los polipéptidos no idénticos se pueden calibrar individualmente, y se pueden ajustar por una apropiada selección de, el numero copia del vector, la fuerza del promotor y/o la inducción y similares. Las células haploides transformadas se cruzan o se funden genéticamente. Las cepas tetraploides o diploides resultantes se utilizan para producir y secretar proteínas funcionales biológicamente y ensambladas completamente, anticuerpos humanizados descritos aquí o fragmentos de éstos.

[0852] El uso de células diploides o tetraploides para la producción de proteína proporciona beneficios inesperados. Las células pueden crecer con propósitos de producción, *i.e.* escalado y por extensos periodos de tiempo, en condiciones que pueden ser deletéreas para el crecimiento de las células haploides. Estas condiciones pueden incluir alta densidad celular; crecimiento en medios mínimos; crecimiento a temperaturas bajas; crecimiento estable en ausencia de presión selectiva; y aquellas que pueden proporcionarse para mantener la integridad de la secuencia de genes heterólogos y mantener altos niveles de expresión todo el tiempo. Sin el deseo de estar unidos a esto, los inventores teorizan que estos beneficios pueden producirse, por lo menos en parte, a partir de la creación de cepas diploides de dos cepas haploides padres distintas. Tales cepas haploides pueden tener numerosos mutaciones autotróficas menores, estas mutaciones se complementan en la tetraploide o diploide haciendo posible el crecimiento y mejorando la producción bajo condiciones altamente selectivas.

[0853] las células de levadura haploide capaces de aparearse transformadas proporcionan un método genético que hace posible parear sub-unidades de una

proteína deseada. Las cepas de levadura haploide se transforman con cada uno de los dos vectores de expresión, un primer vector se dirige a la síntesis de una cadena de polipéptido un segundo vector se dirige a la síntesis de una segunda cadena polipéptido no idéntica. Las dos células haploides son apareadas para proporcionar un huésped diploide donde se puede obtener la producción de proteína blanco optimizada.

[0854] Opcionalmente, se proporcionan secuencia(s) no idénticas de codificación. Tales secuencias pueden estar presentes en vectores de expresión adicionales o en el primero o segundo vectores de expresión. Como se conoce en el arte, se pueden expresar independientemente a partir de promotores individuales secuencias de codificación múltiples; o se pueden expresar coordinadamente a través de la inclusión de un "sitio de entrada al ribosoma interno" o "IRES", el cual es un elemento que promueve la entrada directa al ribosoma interno para el codon de iniciación, tal como ATG, de un cistrón (una region que codifica una proteína), por lo tanto permitiendo la traducción cap-independiente del gen. Los elementos IRES en la levadura estan descritos por Thompson *et al.* (2001) P.N.A.S. 98:12866-12868.

[0855] En una implementación de la invención, las secuencias de anticuerpos se producen en combinación con una cadena secretora J, la cual proporciona estabilidad mejorada de IgA (ver la patente U.S. Nos. 5,959,177; y 5,202,422).

[0856] En una implementación preferida las dos cepas de levadura haploide son cada una auxotrofica, y requieren suplementación de los medios para el crecimiento de las células haploides. El par de auxotrofos son complementarios, tal que el producto diploide crederá en ausencia de los suplementos requeridos por las células haploides. Muchos de tales marcadores genéticos se conocen en levaduras, incluyendo los requerimientos para aminoácidos (*e.g. met, lys, his, arg*, etc.), nucleósidos *(e.g. ura3, ade1, etc.)*; y similares. Los marcadores de

aminoácidos se prefieren para los métodos de la invención. Alternativamente las células diploides que contienen los vectores deseados se pueden seleccionar por otros medios, e.g. por el uso de otros marcadores. Tales como proteína verde fluorescente, genes de resistencia a los antibióticos, marcadores varios dominantes seleccionables, y similares.

[0857] Las dos células haploides transformadas se pueden cruzar genéticamente y surgen cepas diploides de este evento de apareamiento seleccionado por sus requerimientos híbridos nutricionales y/o espectro de resistencia a los antibióticos. Alternativamente, las poblaciones de las dos cepas haploides transformadas son esferoplasteadas y fusionadas, y la progenia diploide regenerada y seleccionada. Por cualquier método las cepas diploides se pueden identificar y crecer selectivamente basada en su habilidad para crecer en diferentes medios como sus padres. Por ejemplo, las células diploides pueden crecer en un medio mínimo que puede contener antibióticos. La estrategia de síntesis diploide tiene ciertas ventajas. Las cepas diploides tienen el potencial para producir niveles mejorados de proteína heteróloga a través de una amplia complementación de mutaciones fundamentales, que pueden impactar la producción y/o la secreción de proteína recombinante. Además, en otro tiempo se han obtenido cepas estables, cualquier antibiótico usado para seleccionar esas cepas necesariamente no debe estar presente continuamente en los medios de crecimiento.

[0858] Como se observó anteriormente en algunas implementaciones una levadura haploide se puede transformar con ventores únicos o múltiples y parearse o fundirse con células no transformadas para producir células diploides que contienen el vector o los vectores. En otras implementaciones una célula de levadura diploide se puede transforma con uno o más vectores que proporcionan la expresión y la secreción de un polipéptido heterólogo deseado por parte de la célula de levadura diploide.

[0859] En una implementación de la invención, dos cepas haploides se transforman con una librería de polipéptidos, *e.g.* una librería de anticuerpos de cadenas livianas o pesadas. Las células haploides transformadas que sintetizan los polipéptidos son apareadas con las células haploides complementarias. Las células diploides resultantes se tamizan para la proteína funcional. Las células diploides proporcionan un medio rápido, conveniente y barato de llevar juntas un gran número de combinaciones de polipéptidos para el ensayo funcional. Esta tecnología se aplica especialmente para la generación de productos de proteína heterodimérica, que optimizan los niveles de síntesis de la sub-unidad que son críticos para la expresión de la proteína funcional y para la secreción.

[0860] En otra implementación de la invención la razón del nivel de presión de las dos sub-unidades se regulan con el propósito de maximizar la generación del producto. Los niveles de sub-unidad de proteína heterodimérica se han mostrado previamente para impactar la generación del producto final (Simmons L C, J Immunol Methods. 2002 May 1; 263(1-2):133-47). La regulación se puede lograr antes de la etapa de apareamiento por selección de un marcador presente en el vector de expresión. El nivel de expresión se puede aumentar por el aumento establemente del número de copia del vector. En algunos casos es deseable aumentar el nivel relativo de una cadena a la otra para alcanzar una proporción balanceada entre las sub-unidades del polipéptido. Los marcadores de resistencia a los antibióticos son útiles para este propósito, *e.g.* marcador de resistencia a Zeocina, resistencia G418, etc. Y proporciona un medio de enriquecimiento para cepas que contienen copias múltiples integradas de un vector de expresión en una cepa para seleccionar los transformantes que son resistentes a niveles más altos de Zeocina o de G418. la razón apropiada, *e.g.* 1:1; 1:2; etc de las unidades de los genes puede ser importante para la producción eficiente de proteína. Aún cuando se use el mismo promotor para transcribir ambas sub-unidades contribuyen otros muchos factores al nivel final de proteína expresada y por lo tanto, puede ser útil para aumentar el número de copias de un gen que codifica relativo al otro.

250

Alternativamente, las cepas diploides que producen más altos niveles de polipéptidos, relativa a cepas únicas de copia del vector, son creadas por apareamiento de dos cepas haploides, las cuales tienen copias múltiples de los vectores de expresión.

[0861] Las células huésped se transforman con vectores de expresión descritos anteriormente, apareados para formar cepas diploides, y se cultivan en medios nutrientes convencionales modificados para que sean apropiados para la inducción de promotores seleccionando los transformantes o amplificando los genes que codifican las secuencias deseadas. Se conocen en el arte un número de medios mínimos adecuados para el crecimiento de levaduras. Cualquiera de estos medios se puede suplementar tanto como sea necesario con sales (tales como cloruro de sodio, calcio, magnesio y fosfato), amortiguadores (tales como fosfato, HEPES), nucleósidos (tales como adenosina y timidina), antibióticos, elementos traza, y glucosa o una fuente de energía equivalente. Cualquier otro suplemento necesario también se puede incluir en las concentraciones apropiadas que deberán conocer aquellas personas versadas en el arte. Las condiciones de cultivo, tales como temperatura, pH y similares, son aquellas que se han usado previamente con la célula huésped seleccionada para la expresión, y será claro para las personas versadas en el arte.

[0862] Las proteínas secretadas se recuperan del medio de cultivo. Un inhibidor de proteasa, tal como fluoruro de fenil metil sulfonil (PMSF) puede ser útil para inhibir la degradación proteolítica durante la purificación, y se pueden incluir antibióticos para prevenir el crecimiento de contaminantes extraños. La composición se puede concentrar, filtrar, dializar, etc., utilizando métodos conocidos en el arte.

[0863] Las células diploides de la invención se hacen crecer con propósitos de producción. Tales propósitos de producción deseables incluyen el crecimiento en

medios mínimos, tales medios carecen de aminoácidos preformados y otras biomoléculas complejas, e.g., los medios comprenden amonio como fuente de nitrógeno, y glucosa como fuente de energía y de carbono y sales como fuente de fosfato, calcio y similares. Preferiblemente tales medios de producción carecen de agentes selectivos tales como antibióticos, aminoácidos, purinas, pirimidinas, etc. Las células diploides pueden crecer a una alta densidad celular, por ejemplo, por lo menos cerca de 50 g/L; mas usualmente por lo menos cerca de 100 g/L y puede ser por lo menos cerca de 300, cerca de 400, cerca de 500 g/L o más.

[0864] En una implementación de la invención, el crecimiento de las células objeto para propósitos de producción se hace a bajas temperaturas, temperaturas que se pueden bajar durante la fase log, durante la fase estacionaria, o en ambas fases. El término "baja temperatura" se refiere a temperaturas de por lo menos cerca de 15°C, mas usualmente por lo menos cerca de 17°C, y puede ser cerca de 20°C, y generalmente no mas de cerca de 25°C, mas comúnmente no mas de cerca de 22°C.: En otra implementación de la invención, la temperatura baja es generalmente no mas de cerca de 28°C. La temperatura de crecimiento puede impactar la producción de proteínas secretadas de longitud completa en la producción de cultivos, y disminuir la temperatura de crecimiento del cultivo puede mejorar fuertemente el rendimiento del producto intacto. La disminución de temperatura parece ayudar el tráfico intracelular a través de las rutas de procesos de plegado y post-trasduccional utilizadas por el huésped para generar el producto blanco, a todo lo largo con la reducción de la degradación de la proteasa celular.

[0865] Los métodos de la invención se proporcionan para la expresión de proteína activa secretada, preferiblemente proteína de un mamífero. En una implementación, "anticuerpos activos" secretados, como se usan aquí, se refieren a un multímero plegado correctamente de por lo menos dos cadenas pareadas propiamente, las cuales enlazan con exactitud a su antígeno a fin. Los niveles de expresión de la proteína activa son usualmente por lo menos cerca de 10-50

252

mg/litro, más usualmente por lo menos cerca de 100 mg/litro, preferiblemente por lo menos cerca de 100 mg/litro, y pueden ser de 1000 mg/litro o más.

[0866] Los métodos de la invención pueden proporcionar aumento en la estabilidad del huésped y las secuencias codificar heterólogos durante la producción. La estabilidad se evidencia, por ejemplo, por mantener altos niveles de tiempo de expresión, donde el nivel de partida de la expresión disminuye pero no más de cerca de 20%, usualmente no más de 10%, y puede disminuir en no más de 5% sobre cerca de 20 pliegues, 50 pliegues, 100 pliegues o más.

[0867] La estabilidad de la cepa también proporciona integridad en el tiempo para mantener la secuencia del gen heterólogo, donde la secuencia de la secuencia de codificación activa y los elementos de requisito regulatorios transcripcionales se mantienen en por lo menos cerca de 99% de las células diploides usualmente en al menos cerca de 99.9% de las células diploides, y preferiblemente en al manos cerca de 99.99% de las células diploides en cerca de 20 pliegues, 50 pliegues, 100 pliegues o más. Preferiblemente, fundamentalmente todas las células diploides mantienen la secuencia de la secuencia activa de codificación y los elementos de requisito regulatorios transcripcionales.

[0868] Otros métodos para producir anticuerpos son bien conocidos por aquellos versados en el arte. Por ejemplo, métodos para producir anticuerpos quiméricos se conocen ahora muy bien en el arte. (Ver, por ejemplo, Patente U.S. No. 4,816,567 para Cabilly et al.; Morrison et al., P.N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984); Neuberger, M. S. et al., Nature, 314:268-270 (1985); Boulianne, G. L. et al., Nature, 312:643-46 (1984), las divulgaciones de cada una de las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

[0869] Así mismo, se conocen bien en el arte otros métodos para producir anticuerpos humanizados (Ver, por ejemplo, Patente U.S. Nos. 5,530,101,

253

5,585,089, 5,693,762, y 6,180,370 a Queen et al; Patente U.S. Nos. 5,225,539 y 6,548,640 a Winter; Patente U.S. Nos. 6,054,297, 6,407,213 y 6,639,055 a Carter et al; Patente U.S. No. 6,632,927 a Adair; Jones, P. T. et al, Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L., et al, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen, M, et al, Science, 239:1534-36 (1988), las divulgaciones de cada una de las cuales están incorporadas aquí por referencia en su totalidad).

[0870] Los polipéptidos de anticuerpos de la invención que tienen especificidad enlazante para IL-6 también se pueden producir mediante construcción, utilizando técnicas convencionales bien conocidas por los versados en el arte, un vector de expresión que contiene un operón y una secuencia de DNA que codifica un anticuerpo de cadena pesada en la que la secuencia de DNA codifica los CDR necesarios para la especificidad del anticuerpo se deriva de una fuente de células no humana, preferiblemente una fuente de células B de conejo, mientras que la secuencia de DNA que codifica las partes restantes de la cadena de anticuerpos se deriva de una fuente de células humanas.

[0871] Un segundo vector de expresión se produce utilizando los mismos medios convencionales bien conocidos por aquellos versados en el arte, dicho vector de expresión contiene un operón y una secuencia de DNA que codifica un anticuerpo de cadena liviana en el que la secuencia de DNA que codifica los CDR necesarios para la especificidad del anticuerpo se deriva de una fuente de células no-humanas, preferiblemente una fuente de células B de conejo, mientras que la secuencia de DNA que codifica las partes restantes de la cadena de anticuerpos se deriva de una fuente de células humanas.

[0872] Los vectores de expresión son transfectados en una célula huésped mediante técnicas bien conocidas para aquellos ordinariamente versados en el arte para producir una célula huésped transfectada, dicha célula huésped transfectada se cultiva mediante técnicas convencionales bien conocidas para

254

aquellos ordinariamente versados en el arte, para producir dichos polipéptidos anticuerpos.

[0873] La célula huésped puede ser co-transfectada con los dos vectores de expresión descritos anteriormente, el primer vector de expresión que contiene DNA que codifica un operón y una cadena liviana derivada de polipéptido y un segundo vector que contiene DNA que codifica un operón y una cadena pesada derivada de polipéptido. Los dos vectores contienen diferentes marcadores seleccionables, pero preferiblemente logran expresiones fundamentalmente iguales de las de los polipéptidos de cadena pesada y ligera. Alternativamente, un vector único se puede utilizar, el vector incluye DNA que codifica para polipéptidos tanto de cadena pesada como de cadena liviana. Las secuencias que codifican las cadenas pesadas y livianas pueden comprender cDNA.

[0874] Las células huésped utilizadas para expresar los polipéptidos de anticuerpos pueden células bacteriales como *E. coli*, o una célula eucariota. En una implementación particularmente preferida de la invención, se puede usar una célula de mamífero de un tipo bien definido para este propósito, como una célula de mieloma o una línea celular de ovario de hámster chino (CHO).

[0875] Los métodos generales por los que los vectores se pueden construir, los métodos de transfección necesarios para producir la célula huésped y los métodos de cultivo necesarios para producir los polipéptidos del anticuerpo de dichas células huésped todas incluyen técnicas convencionales. Sin embargo se usa preferentemente la línea celular utilizada para producir el anticuerpo es una línea celular de mamífero, se puede usar alternativamente cualquier otra línea celular apropiada, como una línea de células bacteriana como la *E. coli* derivada de una cepa bacteriana, o una línea celular de levadura.

[0876] Similarmente, una vez producidos los polipéptidos del anticuerpo se pueden purificar de acuerdo con los procedimientos estándar en el arte, como por ejemplo la filtración de flujo cruzado, la precipitación con sulfato de amonio, cromatografía de afinidad en columna y similares.

[0877] Los polipéptidos anticuerpo descritos aquí también se pueden utilizar para el diseño y síntesis, ya sea de péptidos o bien miméticos no-péptidos que deberían ser útiles para las mismas aplicaciones terapéuticas, como los polipéptidos anticuerpos de la invención. Ver, por ejemplo, Saragobi *et al*, Science, 253:792-795 (1991), el contenido de este documento se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Ensayos de tamizado

[0878] La invención también incluye ensayos de tamizado diseñados para ayudar en la identificación de enfermedades y trastornos asociados con IL-6 en pacientes que presentan síntomas de una enfermedad o trastorno asociada con IL-6.

[0879] En una implementación de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 de la invención, o los fragmentos enlazantes IL-6 de estos, se utilizan para detectar la presencia de IL-6 en una muestra biológica obtenida de un paciente que muestra los síntomas de una enfermedad o trastorno asociado con IL-6. La presencia de IL-6, o los niveles elevados del mismo en comparación con los niveles anteriores a la enfermedad de IL-6 en una muestra biológica comparable, puede ser benéfica en el diagnóstico de una enfermedad o trastorno asociado con IL-6.

[0880] Otra implementación de la invención proporciona un diagnóstico o ensayo de tamizado para ayudar en el diagnóstico de enfermedades o trastornos asociados con IL-6 en pacientes que presentan síntomas de enfermedad o desorden identificado aquí como asociado con IL-6, comprende hacer ensayos de

256

los niveles de expresión de IL-6 en una muestra biológica de dicho paciente usando un anticuerpo anti-IL-6 modificado post-traduccionalmente o fragmentos enlazantes del mismo. El anticuerpo anti-IL-6 o un fragmento enlazante de éste, puede ser modificado post- traduccionalmentepara incluir una mitad detectable tal como se indica previamente en la divulgación.

[0881] El nivel de IL-6, en la muestra biológica se determina utilizando un anticuerpo anti- IL-6 modificado, o fragmento de enlazamiento de éste como se establece aquí, y comparando el nivel de IL-6 en la muestra biológica con un nivel estándar de IL-6 (e.g., el nivel normal en las muestras biológicas). El médico clínico experto deberá entender que puede existir variabilidad entre las muestras biológicas normales, y que debe tener en cuenta esto cuando evalúe los resultados.

[0882] El anterior ensayo también puede ser útil en el control de una enfermedad o desorden, donde el nivel de IL-6 obtenido en una muestra biológica de un paciente que se cree tiene una enfermedad o trastorno asociada con IL-6 se compara con el nivel de IL - 6 en anteriores muestras biológicas procedentes del mismo paciente, a fin de determinar si IL-6, en dicho paciente ha cambiado con, por ejemplo, un régimen de tratamiento.

[0883] La invención se dirige también a un método de imágenes *in vivo* que detecta la presencia de células que expresan IL-6 que comprende la administración de una cantidad efectiva para el diagnóstico de una composición de diagnóstico. Dicha imagen *in vivo* es útil para la detección y la imagen de tumores que expresan IL-6 o metástasis y que expresan IL-6 en los sitios de inflamación, por ejemplo, y puede ser utilizado como parte de un régimen de planificación para el diseño de un protocolo eficaz para tratamiento de cáncer o de artritis. El protocolo de tratamiento puede incluir, por ejemplo, uno o más sesiones de radiación, quimioterapia, terapia con citoquinas, terapia génica y terapia con

257

anticuerpos, así como también anticuerpos anti-IL-6, o fragmento de estos.

[0884] Un médico experto podrá entender que una muestra biológica, incluye pero no se limita a, suero, plasma, orina, saliva, mucosa, líquido pleural, líquido sinovial y líquido cefalorraquídeo.

Métodos de mejoría o reducción de síntomas de, o tratamiento o prevención, de las enfermedades y trastornos asociados con, IL-6

[0885] En otra implementación de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 descritos, o fragmentos de ellos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o para el tratamiento o la prevención, de las enfermedades y trastornos asociados con IL-6. Los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos, también se pueden administrar en una cantidad efectivamente terapéutica a los pacientes que necesiten de tratamiento de enfermedades y desórdenes asociados con IL-6 en la forma de una composición farmacéutica como se describe con mayor detalle más adelante.

[0886] En una implementación de la invención, anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o para el tratamiento o la prevención, las enfermedades y trastornos asociados con la fatiga. Enfermedades y trastornos asociados con la fatiga incluyen, pero no se limitan a, la fatiga general, fatiga inducida por ejercicio, fatiga relacionada con cáncer, fatiga relacionada con enfermedades inflamatorias y síndrome de fatiga crónica. Ver, por ejemplo, Esper DH, *et al*, *The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations*, Nutr Clin Pract., 2005 August; 20 (4):369-76; Vgontzas AN, *et al*, *IL-6 and its circadian secretion in humans*, Neuroimmunomodulation, 2005; 12(3):131-40; Robson-Ansley, P J, et al, *Acute interleukin-6 administration impairs athletic performance in healthy, trained male runners*, Can J Appl Physiol., 2004 August; 29(4):411-8; Shephard R J., *Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions,*

258

and clinical implications, Crit Rev Immunol., 2002; 22(3): 165-82; Arnold, M C, *et al, Using an interleukin-6 challenge to evaluate neuropsychological performance in chronic fatigue syndrome*, Psychol Med., 2002 August; 32(6):1075-89; Kurzrock R., *The role of cytokines in cancer-related fatigue*, Cancer, 2001 Sep. 15; 92(6 Suppl): 1684-8; Nishimoto N, *et al, Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy*, Blood, 2000 Jan. 1; 95 (1):56-61; Vgontzas A N, *et al, Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep*, J Clin Endocrinol Metab., 1999 August; 84(8):2603-7; and Spath-Schwalbe E, *et al, Acute effects of recombinant human interleukin 6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men,* J Clin Endocrinol Metab., 1998 May; 83(5): 1573-9; las divulgaciones de cada una de ellas se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

[0887] En una implementación preferida de la invención, anticuerpos anti-IL-6 o fragmentos de estos descritos en el presente documento, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o para el tratamiento o la prevención, de la caquexia. Enfermedades y desórdenes asociados con la caquexia incluyen, pero no se limitan a, caquexia relacionada con cáncer, caquexia relacionada con problemas cardíacos, caquexia relacionada con problemas respiratorios, caquexia relacionada con problemas renales, y caquexia relacionada con la edad. *Ver*, por ejemplo, Barton, B E., *Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes,* Expert Opin Ther Targets, 2005 Aug; 9(4):737-52; Zaki M H, *et al*, CNTO 328, *a monoclonal antibody to IL-6, inhibits human tumor-induced cachexia in nude mice,* Int J Cancer, 2004 Sep. 10; 111(4):592-5; Trikha M, *et al, Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence,* Clin Cancer Res., 2003 Oct. 15; 9(13):4653-65; Lelli G, *et al, Treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome: a critical reappraisal,* J Chemother., 2003 Jun; 15(3):220-5; Argiles J M, *et al, Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia,* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003 Jul; 6(4):401-6; Barton B E., *IL-6-*

259

like cytokines and cancer cachexia: consequences of chronic inflammation, Immunol Res., 2001; 23(1):41-58; Yamashita J I, *et al, Medroxyprogesterone acetate and cancer cachexia: interleukin-6 involvement,* Breast Cancer, 2000; 7(2): 130-5; Yeh SS, *et al, Geriatric cachexia: the role of cytokines*, Am J Clin Nutr., 1999 Augt; 70(2):183-97; Strassmann G, *et al, Inhibition of experimental cancer cachexia by anti-cytokine and anti-cytokine-receptor therapy*, Cytokines Mol. Ther., 1995 Jun; 1(2):107-13; Fujita J, *et al, Anti-interleukin-6 receptor antibody prevents muscle atrophy in colon-26 adenocarcinoma-bearing mice with modulation of lysosomal and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways*, Int J Cancer, 1996 Nov. 27; 68(5):637-43; Tsujinaka T, *et al, Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice,* J Clin Invest., 1996 Jan. 1; 97(1):244-9; Emilie D, et al, *Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma: effect on lymphoma growth and on B clinical Symptoms,* Blood, 1994 Oct. 15; 84 (8):2472-9; and Strassmann G, *et al, Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia,* J Clin Invest., 1992 May; 89(5):1681-4; las divulgaciones de cada una de ellas se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

[0888] En otra implementación de la invención los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o para el tratamiento o la prevención, de enfermedades autoinmunes y desórdenes . Enfermedades y desórdenes relacionados con la autoinmunidad incluyen, pero no se limitan a, la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis idiopática sistémica juvenil, psoriasis, artropatía psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), polimialgia reumática, arteritis de células gigantes , vasculitis autoinmune, enfermedad injerto contra huésped (GVHD), síndrome de Sjögren, enfermedad de Still del adulto. En una implementación preferida de la invención los anticuerpos anti-IL-6 , humanizados descritos aquí , o fragmentos de estos, son útiles para mejorar o reducir los

260

síntomas de, o para el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil sistémica. Ver, por ejemplo, Nishimoto N., *Clinical studies in patients with Castleman's disease, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis* en Japan, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun; 28(3):221-30; Nishimoto N, *et al, Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial,* Arthritis Rheum., 2004 Jun; 50(6):1761-9; Choy E., *Interleukin 6 receptor as a target for the treatment of rheumatoid arthritis,* Ann Rheum Dis., 2003 Nov; 62 Suppl 2:ii68-9; Nishimoto N, *et al, Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA* in *rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study*, J Rheumatol., 2003 Jul; 30(7): 1426-35; Mihara M, *et al, Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in cynomolgus monkeys*, Clin Immunol., 2001 Mar;98(3):319-26; Nishimoto N, *et al, Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease*, Ann Rheum Dis., 2000 Nov; 59 Suppl 1:i21-7; Tackey E, *et al, Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus*, Lupus, 2004; 13(5):339-43; Finck B K, *et al, Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice*, J Clin Invest., 1994 Aug; 94 (2):585-91; Kitani A, *et al, Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of IL-6 production and IL-6R expression,* Clin Exp Immunol., 1992 Apr; 88(1):75-83; Stuart R A, *et al, Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders,* Clin Exp Rheumatol., 1995 Jan-Feb; 13 (1):17-22; Mihara M, *et al, IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W F1 mice,* Clin Exp Immunol., 1998 Jun; 12(3):397-402; Woo P, *et al, Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement,* Arthritis Res Ther., 2005; 7(6):RI281-8. Epub 2005 Sep. 15; Yokota S, *et al, Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile*

261

idiopathic arthritis, Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun; 28(3):231-8; Yokota S, *et al, Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis,* Arthritis Rheum., 2005 Mar; 52(3):818-25; de Benedetti F, *et al, Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis?,* Arthritis Rheum., 2005 Mar; 52(3):687-93; De Benedetti F, *et al, Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease?,* J Rheumatol., 1998 Feb; 25(2):203-7; Ishihara K, *et al, IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease,* Cytokine Growth Factor Rev., 2002 Aug-October; 13 (4-5):357-68; Gilhar A, *et al, In vivo effects of cytokines on psoriatic skin grafted on nude mice: involvement of the tumor necrosis factor (TNF) receptor,* Clin Exp Immunol., 1996 Oct; 106(1):134-42; Spadaro A, *et al, Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor in psoriatic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters,* Clin Exp Rheumatol., 1996 Jul-Aug; 14 (4):413-6; Ameglio F, *et al, Interleukin-6 and tumor necrosis factor levels decrease in the suction blister fluids of psoriatic patients during effective therapy,* Dermatology, 1994; 189(4):359-63; Wendling D, *et al, Combination therapy of anti-CD4 and anti-IL-6 monoclonal antibodies in a case of severe spondylarthropathy,* Br J Rheumatol., 1996 Dec; 35(12):1330; Gratacos J, *et al, Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity,* Br J Rheumatol., 1994 Oct; 33(10):927-31; Ito H., *Treatment of Crohn's disease with anti-IL-6 receptor antibody*, J Gastroenterol., 2005 Mar; 40 Suppl 16:32-4; Ito H, *et al, A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease*, Gastroenterology, 2004 Apr; 126(4):989-96; discussion 947; Ito H., *IL-6 and Crohn's disease,* Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2003 Jun; 2(2): 12530; Ito H, *et al, Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody inhibits leukocyte recruitment and promotes T-cell apoptosis in a murine model of Crohn's disease,* J Gastroenterol., 2002 Nov; 37 Suppl 14:56-61; Ito H., *Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease*, Curr Pharm Des., 2003; 9(4):295-305; Salvarani C, *et*

262

al, Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study, Arthritis Rheum., 2005Feb. 15; 53(1):33-8; Roche NE, *et al, Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis,* Arthritis Rheum., 1993 Sep; 36(9):1286-94; Gupta M, *et al, Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment*, J Clin Immunol., 2001 May;21(3):193-9; Noris M, *et al, Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions?,* Circulation, 1999 Jul. 6;100(1):55-60; Besbas N, *et al, The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura,* Scand J Rheumatol., 1997;26(6):456-60; Hirohata S, *et al, Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behcet's syndrome,* Clin Immunol Immunopathol., 1997 Jan;82(1):12-7; Yamakawa Y, *et al, Interleukin-6 (IL-6) in patients with Behcet's disease,* J Dermatol Sci., 1996 Mar;11(3):189-95; Kim DS., *Serum interleukin-6 in Kawasaki disease*, Yonsei Med J., 1992 Jun; 33(2):183-8; Lange, A., *et al, Cytokines, adhesion molecules (E-selectin and VCAM-1) and graft-versus-host disease,* Arch. Immunol Ther Exp., 1995,43(2):99-105; Tanaka, J., *et al, Cytokine gene expression after allogeneic bone marrow transplantation*, Leuk. Lymphoma, 1995 16(5-6):413-418; Dickenson, A M, *et al, Predicting outcome in hematological stem cell transplantation,* Arch Immunol Ther Exp.,2002 50(6):371-8; Zeiser, R, *et al, Immunopathogenesis of acute graft-versus-host disease: implications for novel preventive and therapeutic strategies,* Ann Hematol., 2004 83(9):551-65; Dickinson, A M, *et al, Genetic polymorphisms predicting the outcome of bone marrow transplants*, Br. J Haematol., 2004 127(5):479-90; y Scheinberg M A, *et al, Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease,* Clin Exp Rheumatol., 1996 Nov-Dec; 14 (6):653-5, las divulgaciones de cada una de ellas se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

[0889] En otra implementación de la invención los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o

263

para el tratamiento o la prevención, de enfermedades y desórdenes asociados con el sistema esquelético. Enfermedades y desórdenes relacionados con el sistema esquelético incluyen, pero no se limitan a, osteoartritis, osteoporosis y enfermedad de Paget del hueso. En una implementación preferida de la invención los anticuerpos anti-IL-6, humanizados descritos aquí, o fragmentos de estos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o para el tratamiento o la prevención de, osteoartritis. Ver, por ejemplo, Malemud C J., *Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis,* BioDrugs, 2004;18(1):23-35; Westacott CI, *et al, Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction?,* Semin Arthritis Rheum., 1996 Feb;25(4):254-72; Sugiyama T., *Involvement of interleukin-6 and prostaglandin E2 in particular osteoporosis of postmenopausal women with rheumatoid arthritis*, J Bone Miner Metab., 200; 19(2):89-96; Abrahamsen B, *et al, Cytokines and bone loss in a 5-year longitudinal study—hormone replacement therapy suppresses serum soluble interleukin-6 receptor and increases interleukin-1-receptor antagonist*: the Danish Osteoporosis Prevention Study, J Bone Miner Res., 2000 Aug;15(8):1545-54; Straub RH, *et al, Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study*, J Clin Endocrinol Metab., 2000 Mar;85(3):1340-4; Manolagas SC, *The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone,* Ann NY Acad. Sci., 1998 May1;840:194-204; Ershler WB, *et al, Immunologic aspects of osteoporosis,* Dev Comp Immunol., 1997 Nov-Dec; 21(6):487-99; Jilka RL, *et al, Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6,* Science, 1992 Jul.3; 257(5066):88-91; Kallen KJ, *et al, New developments in IL-6 dependent biology and therapy: where do we stand and what are the options?,* Expert Opin Investig Drugs, 1999 Sep; 8(9):1327-49; Neale SD, *et al, The influence of serum cytokines and growth factors on osteoclast formation in Paget's disease,* QJM, 2002 Ap;95(4):233-40; Roodman GD, *Osteoclast function In Paget's disease and multiple myeloma*, Bone, 1995 Aug; 17(2 Suppl):57S-61S; Hoyland JA, *et al, Interleukin-6, IL-6 receptor, and IL-6 nuclear factor gene expression in Paget's disease,* J Bone Miner Res., 1994 Jan;

264

9(1):75-80; y Roodman GD, *et al, Interleukin 6. A potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone,* J Clin Invest., 1992 Jan; 89(1):46-52; las divulgaciones de cada una de ellas se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

[0890] En otra implementación de la invención los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o para el tratamiento o la prevención, de enfermedades y desórdenes asociados con cáncer. Enfermedades y desórdenes relacionados con cancer incluyen, pero no se limitan a, mieloma multiple, linfoma de Hodgkin, limfoma de no-Hodgkin, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de células renales, enfermedad multicéntrica de Castleman, cáncer de ovario, resistencia a medicamernto en quimioterapia de cáncer y toxicidad por quimioterapia en cáncer.Ver, por ejemplo, Hirata T, *et al, Humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody induced apoptosis of fresh and cloned human myeloma cells in vitro*, Leuk Res., 2003 Ap; 27(4):343-9, Bataille R, *et al, Biologic effects of anti-interleukin-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma,* Blood, 1995 Jul.15;86 (2):685-91; Goto H, *et al, Mouse anti-human interleukin-6 receptor monoclonal antibody inhibits proliferation of fresh human myeloma cells in vitro,* Jpn J Cancer Res., 1994 Sep; 85(9):958-65; Klein B, *et al, Murine anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for a patient with plasma cell leukemia,* Blood, 1991 Sep.1;78(5):1198-204; Mauray S, *et al, Epstein-Barr virus-dependent lymphoproliferative disease: critical role of IL-6,* Eur J Immunol., 2000 Jul;30(7):2065-73; Tsunenari T, *et al, New xenograft model of multiple myeloma and efficacy of a humanized antibody against human interleukin-6 receptor,* Blood, 1997 Sep.15;90(6):2437-44; Emilie D, *et al, Interleukin-6 production in high-grade B lymphomas: correlation with the presence of malignant immunoblasts in acquired immunodeficiency syndrome and in human immunodeficiency virus-seronegative patients,* Blood, 1992 Jul.15; 80(2):498-504; Emilie D, *et al, Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma: effect on*

lymphoma growth and on B clinical Symptoms, Blood, 1994 Oct.15; 84(8):2472-9; Smith P C, *et al, Anti-interleukin-6 monoclonal antibody induces regression of human prostate cancer xenografts in nude mice*, Prostate, 2001 Jun.15; 48(1):47-53; Smith P C, *et al, Interleukin-6 and prostate cancer progression, Cytokine Growth Factor* Rev., 2001 Mar;12(1):33-40; Chung TD, *et al, Characterization of the role of IL-6 in the progression of prostate cancer*, Prostate, 1999 Feb.15; 38(3): 199-207; Okamoto M, *et al, Interleukin-6 as a paracrine and autocrine growth factor in human prostatic carcinoma cells in vitro,* Cancer Res., 1997 Jan.1; 57(1):141-6; Reittie JE, *et al, Interleukin-6 inhibits apoptosis and tumor necrosis factor induced proliferation of B-chronic lymphocytic leukemia,* Leuk Lymphoma, 1996 June;22(1-2):83-90, siguiente186, lámina a color VI; Sugiyama H, *et al, The expression of IL-6 and its related genes in acute leukemia*, Leuk Lymphoma, 1996 Mar; 21(1-2):49-52; Bataille R, *et al, Effects of an anti-interleukin-6 (IL-6) murine monoclonal antibody in a patient with acute monoblastic leukemia,* Med Oncol Tumor Pharmacother., 1993;10(4):185-8; Kedar I, *et al*, *Thalidomide reduces serum C-reactive protein and interleukin-6 and induces response to IL-2 in a fraction of metastatic renal cell cancer patients who failed IL-2-based therapy*, Int J Cancer, 2004 Jun.10; 110(2):260-5; Angelo LS, Talpaz M, Kurzrock R, *Autocrine interleukin-6 production in renal cell carcinoma: evidence for the involvement of p53,* Cancer Res., 2002 Feb.1;62(3):932-40; Nishimoto N, *Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease,* Blood, 2005 Oct.15; 106(8):2627-32, Epub 2005 Jul.5; Katsume A, *et al, Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice,* Cytokine, 2002 Dec.21; 20(6):304-11; Nishimoto N, *et al, Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy,* Blood, 2000 Jan.1; 95(1):56-61; Screpanti I, *Inactivation of the IL-6 gene prevents development of multicentric Castleman's disease in C/EBP beta-deficient mice,* J Exp Med., 1996 Oct.1; 184(4):1561-6; Hsu SM, *et al, Expression of interleukin-6 in Castleman's disease*, Hum Pathol., 1993 Aug; 24(8):833-9; Yoshizaki K, *et al, Pathogenic significance of interleukin-6 (IL 6/BSF-*

266

2) in Castleman's disease, Blood, 1989 Sep; 74(4):1360-7; Nilsson MB, *et al, Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine,* Cancer Res., 2005 Dec.1; 65(23):10794-800; Toutirais O, *et al, Constitutive expression of TGF-beta1, interleukin-6 and interleukin-8 by tumor cells as a major component of immune escape in human ovarian carcinoma,* Eur Cytokine Netw., 2003 Oct-Dec; 14(4):246-55; Obata NH, *et al, Effects of interleukin 6 on in vitro cell attachment, migration and invasion of human ovarian carcinoma,* Anticancer Res., 1997 Jan-Feb; 17 (IA):337-42; Dedoussis GV, *et al, Endogenous interleukin 6 conveys resistance to cis-diamminedichloroplatinum-mediated apoptosis of the K562 human leukemic cell line*, Exp Cell Res., 1999 Jun. 15;249(2):269-78; Borsellino N, *et al, Blocking signaling through the Gp130 receptor chain by interleukin-6 and oncostatin M inhibits PC-3 cell growth and sensitizes the tumor cells to etoposide and cisplatin-mediated cytotoxicity,* Cancer, 1999 Jan.1; 85(1):134-44; Borsellino N, *et al, Endogenous interleukin 6 is a resistance factor for cis-diamminedichloroplatinum and etoposide-mediated cytotoxicity of human prostate carcinoma cell lines*, Cancer Res., 1995 Oct.15; 55(20):4633-9; Mizutani Y, *et al, Sensitization of human renal cell carcinoma cells to cis-diamminedichloroplatinum(II) by anti-interleukin 6 monoclonal antibody or anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody;* Cancer Res.,1995 Feb.1; 55(3):590-6; Yusuf RZ, *et al, Paclitaxel resistance: molecular mechanisms and pharmacologic manipulation*, Curr Cancer Drug Targets, 2003 February; 3(1):1-19; Duan Z, *et al, Overexpression of IL-6 but not IL-8 increases paclitaxel resistance of U-20S human osteosarcoma cells*, Cytokine, 2002 Mar.7; 17(5):234-42; Conze D, *et al, Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells,* Cancer Res., 2001 Dec.15;61(24):8851-8; Rossi JF, *et al, Optimizing the use of anti-interleukin-6 monoclonal antibody with dexamethasone and 140 mg/m2 of melphalan in multiple myeloma: results of a pilot study including biological aspects,* Bone Marrow Transplant, 2005 Nov; 36(9):771-9; y Tonini G *et al, Oxaliplatin may induce cytokine-release syndrome in colorectal cancer patients,*

J Biol Regul Homeost Agents, 2002 Apr-Jun;16 (2):105-9; las divulgaciones de cada una de ellas se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

[0891] En otra implementación de la invención los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o para el tratamiento o la prevención, de enfermedad isquémica cardíaca, ateroesclerosis, obesidad, diabetes, asma, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer enfermedad cerebro vascular fiebre respuesta de fase aguda, alergias, anemia, anemia de inflamación (anemia por enfermedad crónica) hipertensión, depresión, depresión asociada con enfermedad crónica, trombosis, trobocitosis, falla cardíaca aguda, síndrome metabólico, aborto involuntario, obesidad, prostatitis crónica, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria pélvica, daño de reperfusión, y rechazo de transplante. Ver, por ejemplo, Tzoulaki I, *et al, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population*: Edinburgh Artery Study, Circulation, 2005 Aug. 16; 112(7):976-83, Epub 2005 Aug. 8; Rattazzi M, *et al, C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders?*, J Hypertens., 2003 Oct;21(10):1787-803; Ito T, *et al, HMG-CoA reductase inhibitors reduce interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells,* Cardiovasc Drugs Ther., 2002 Mar;16(2):121-6; Stenvinkel P, *et al, Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6?,* Kidney Int Suppl., 2002 May;(80): 103-8; Yudkin JS, *et al, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?,* Atherosclerosis, 2000 Feb;148(2):209-14; Huber SA, *et al, Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice,* Arterioscler Thromb Vasc Biol.,1999 Oct; 19(10):2364-7; Kado S, *et al, Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus,* Acta Diabetol., 1999 Jun;36(1-2):67-72; Sukovich DA, *et al, Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice: inhibition by 17beta-estradiol,* Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1998 Sep;8(9):1498-

268

505; Klover PJ, *et al, Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity,* Endocrinology, 2005 Aug;146(8):3417-27, Epub 2005 Apr.21; Lee YH, *et al, The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome,* Curr Diab Rep., 2005 Feb;5(1):70-5; Diamant M, *et al, The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes,* J Clin Endocrinol Metab., 2005 Mar;90(3):1495-501, Epub 2004 Dec.21; Bray G A, *Medical consequences of obesity*, J Clin Endocrinol Metab., 2004 Jun;89(6):2583 9; Klover PJ, *et al, Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice,* Diabetes, 2003 Novr 52 (11):2784-9; Yudkin JS, et *al, Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?,* Atherosclerosis, 2000 Feb; 148(2):209-14; Doganci A, *et al, Pathological role of IL-6 in the experimental allergic bronchial asthma in mice,* Clin Rev Allergy Immunol., 2005 Jun; 28(3):257-70; Doganci A, *et al, The IL-6R alpha chain controls lung CD4+CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo*, J Clin Invest., 2005 Feb; 115(2):313 25, (Erratum in: J Clin Invest., 2005 May; 115(5):1388, Lehr, Hans A [adicionado]); Stelmasiak Z, *et al, IL 6 and sIL-6R concentration in the cerebrospinal fluid and serum of MS patients,* Med Sci Monit., 2001 Sep-Oct; 7(5):914-8; Tilgner J, *et al, Continuous interleukin-6 application in vivo via macroencapsulation of interleukin-6-expressing COS-7 cells induces massive gliosis,* Glia, 2001Sep; 35(3):234-45, Brunello AG, *et al, Astrocytic alterations in interleukin-6 Soluble interleukin-6 receptor alpha double-transgenic mice*, Am J Pathol., 2000 Nov;157(5):1485-93; Hampel H, *et al, Pattern of interleukin-6 receptor complex immunoreactivity between cortical regions of rapid autopsy normal and Alzheimer's disease brain*, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci., 2005 Aug;255(4):269-78, Epub 2004 Nov.26; Cacquevel M, *et al, Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease,* Curr Drug Targets, 2004 Aug; 5(6):529-34; Quintanilla RA, *et al, Interleukin 6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway,* Exp Cell Res., 2004 Apr.15;295 (1):245-57; Gadient RA, *et al, Interleukin-6 (IL-6)—a*

269

molecule with both beneficial and destructive potentials, Prog Neurobiol., 1997 Aug;52(5):379-90; Hull M, *et al, Occurrence of interleukin-6 in cortical plaques of Alzheimer's disease patients may precede transformation of diffuse into neuritic plaques,* Ann NY Acad. Sci., 1996 Jan.17;777:205-12; Rallidis LS, *et al, Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke,* Atherosclerosis, 2005 Dec.30; Emsley HC, *et al, Interleukin-6 and acute ischaemic stroke,* Acta Neurol Scand., 2005 Oct; 112(4):273-4; Smith C J, *et al, Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome,* BMC Neurol., 2004 Jan.15; 4:2; Vila N, *et al, Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke*, Stroke, 2000 Oct; 31(10):2325-9; y Tarkowski E, *et al, Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke*, Stroke, 1995 Aug;26(8):1393-8; las divulgaciones de cada una de ellas se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

[0892] En otra implementación de la invención los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o para el tratamiento o la prevención, de enfermedades y desórdenes asociados con la tormenta de citoquinas. Incluyen pero no se limitan a, enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD), influenza aviar, viruela, influenza pandémica, síndrome de distres respiratorio del adulto (ARDS), síndrome severo respiratorio agudo (SARS), sepsis, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Ver, por ejemplo, Cecil, R.L., Goldman, L.,& Bennett, J.C.(2000). Cecil textbook of medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; Ferrara J L, *et al., Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1,* Transplant Proc. 1993 Feb; 25(1 Pt 2):1216-7; Osterholm MT, *Preparing for the Next Pandemic*, N Engl J. Med. 2005 May5;352(18):1839-42; Huang KJ, *et al., An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients,* J Med Virol. 2005 Feb;75(2):185-94; y Cheung CY, *et al., Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by*

270

influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? Lancet. 2002 Dec. 7; 360(9348): 1831-7.

[0893] En otra implementación de la invención los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos, son útiles como ayuda para el insomnio.

Administración

[0894] En una implementación de la invención los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos enlazados a IL-6, así como combinaciones de dichos fragmentos de anticuerpos, se administran a un sujeto en una concentración entre 0,1 y 20 mg / kg, tal como; tal como cerca de 0,4 mg / kg, cerca de 0,8 mg / kg, cerca de 1,6 mg / kg, o cerca de 4 mg / kg de peso corporal de los sujetos receptores. En una implementación preferida de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos enlazados a IL-6, así como combinaciones de dichos fragmentos de anticuerpos, se administran a un sujeto receptor en una concentración de cerca de 0,4 mg / kg de de peso corporal del sujeto receptor. En una implementación preferida de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos enlazados a IL-6, así como combinaciones de dichos fragmentos de anticuerpos, así como combinaciones de dichos fragmentos de anticuerpos, se administran a un sujeto receptor, con una frecuencia de una vez cada veintiséis semanas o menos, tal como como una vez cada dieciséis semanas o menos, una vez cada ocho semanas o menos, o una vez cada cuatro semanas o menos.

[0895] Se entiende que la dosis efectiva puede depender de las características del sujeto receptor, como por ejemplo, edad, sexo, estado de embarazo, índice de masa corporal, la masa corporal magra, condición o condiciones para las que se da la composición, y otras condiciones de salud del sujeto receptor que pueden afectar el metabolismo o la tolerancia de la composición, los niveles de IL-6 en el sujeto receptor, y la resistencia a la composición (por ejemplo, con las que el

271

paciente desarrolle anticuerpos contra la composición). Una persona versada en el arte tendrá la capacidad para determinar una dosis efectiva y la frecuencia de administración a través de una rutina de experimentación, por ejemplo, guiado por la divulgación de este documento y las enseñanzas de Goodman, LS, Gilman, A., Brunton, LL, Lazo, JS , y Parker, KL (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; y Golan, D.E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins.

[0896] En otra implementación de la invención los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos enlazados a IL-6, así como combinaciones de dichos fragmentos de anticuerpos, se administran a un sujeto en una formulación farmacéutica.

[0897] Una "composición farmacéutica" se refiere a una composición química o biológica adecuada para administración a un mamífero. Tales composiciones se pueden formular específicamente para la administración a través de uno o más rutas, se incluyen, pero no se limitan a; oral, epicutánea, epidural, inhalación, intraarterial, intracardíaca, intracerebroventricular, intradérmica, intramuscular, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intramedular, intratecal , intravenosa, oral, parenteral, por vía rectal a través de un enema o un supositorio, subcutánea, subdérmica, sublingual, transdérmica, y transmucosa. Además, la administración se puede hacer por medio de una inyección, polvo, líquido, gel, gotas, o de otros medios de la administración.

[0898] En una implementación de la invención, los anticuerpos anti-IL-6 descritos aquí, o fragmentos de estos enlazados a IL-6,, así como combinaciones de dichos fragmentos de anticuerpos, se pueden administra opcionalmente en combinación

272

con uno o más agentes activos. Tales agentes activos analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatorios, antibióticos, antivirales y agentes anti-citoquinas. Agentes activos incluyen agonistas, antagonistas, y moduladores del TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN-α, IFN-γ, BAFF, CXCL13, IP-10, VEGF, EPO, EGF, HRG, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), hepcidina, incluyendo los anticuerpos reactivos contra cualquiera de los anteriores, y los anticuerpos reactivos contra cualquiera de sus receptores. Agentes activos incluyen también los ácidos 2-arilpropiónico, Aceclofenaco, Acemetacina, ácido acetilsalicílico (aspirina), alclofenac, Alminoprofen, Amoxiprin, Ampirona, ácidos Arilalcanoicos, azapropazona, Benorilate / Benorilato, Benoxaprofen, Bromfenaco, Carprofen, Celecoxib, Colina salicilato de magnesio, Clofezone, inhibidores COX-2, Dexibuprofeno, Dexketoprofeno, Diclofenaco, Diflunisal, Droxicam, Etenzamida, Etodolac, Etoricoxib, FaislaminA, ácidos fenamicos, Fenbufeno, Fenoprofeno, ácido Flufenámico, Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ibuproxam, Indometacina, Indoprofeno, Kebuzona, Ketoprofeno, Ketorolac , Lornoxicam, Loxoprofen, Lumiracoxib, Salicilato de magnesio, ácido Meclofenámico, ácido Mefenámico, Meloxicam, Metamizol, Salicilato de metilo, Mofebutazona, Nabumetona, Naproxeno, ácido N-Arilantranílico, Oxametacina, Oxaprozina, OxicamS, Oxifenbutazona, Parecoxib, Fenazona, Fenilbutazona, Fenilbutazona, Piroxicam, Pirprofen, Profens, Proglumetacina, derivados de Pirazolidina, Rofecoxib, Salicil salicilato, Salicilamida, Salicilatos, Sulfinpirazona, Sulindac, Suprofeno, Tenoxicam, ácido Tiaprofenico, ácido Tolfenámico, Tolmetin, y Valdecoxib. Los antibióticos incluyen son Amikacina, Aminoglucósidos, Amoxicilina, Ampicilina, Ansamicinas, Arsfenamina, Azitromicina, Azlocilina, Aztreonam, Bacitracina, Carbacefem, carbapenems, Carbenicilina, Cefaclor, Cefadroxilo, Cefalexina, Cefalothin, cefalotina, cefamandol, cefazolina, cefdinir, Cefditoreno, Cefepima, Cefixima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefoxitina, Cefpodoxima, Cefprozil, Ceftazidima, Ceftibuten, Ceftizoxima, Ceftobiprol, Ceftriaxona, Cefuroxima, Cefalosporinas, Cloramfenicol, Cilastatina, Ciprofloxacina, Claritromicina, Clindamicina, Cloxacilina, Colistina, Co-trimoxazol,

273

Dalfopristina, Demeclociclina, Dicloxacilina, Diritromlcina, Doripenem, Doxiciclina, Enoxacina, Ertapenem, Eritromicina, Etambutol, Flucloxacilina, Fosfomicina, Furazolidona, ácido Fusídico, Gatifloxacina, Geldanamicina, Gentamicina, Glucopéptidos, Herbimicina, Imipenem, Isoniazida, Kanamicina, Levofloxacino, Lincomicina, Linezolid, Lomefloxacina, Loracarbef, macrólidos, Mafenida , Meropenem, Meticilina, Metronidazol, Mezlocilina, Minociclina, Monobactamas, Moxifloxacina, Mupirocina, Nafcilina, Neomicina, Netilmicina, Nitrofurantoína, Norfloxacina, Ofloxacina, Oxacilina, Oxitetraciclina, Paromomicina, Penicilina, Penicilinas, Piperacilina, Platensimicina, Polimixina B, Polipéptidos, Prontosil, Pirazinamida, Quinolonas, Quinupristina, Rifampicina, Rifampin, Roxitromicina, Espectinomicina, Estreptomicina, Sulfacetamida, Sulfametizol, Sulfanilimide, Sulfasalazina, Sulfisoxazol, sulfonamidas, Teicoplanina, Telitromicina, Tetraciclina, Tetraciclinas, Ticarcilina, Timidazole, Tobramicina, Trimetoprim, Trimetoprim-sulfametoxazol, Troleandomicina, Trovafloxacina, y Vancomicina. Agentes activos también incluyen Aldosterona, Beclometasona, Betametasona, corticosteroides, Cortisol, Acetato de cortisona, Acetato de deoxicorticosterona, Dexametasona, Acetato de fludrocortisona, glucocorticoides, Hidrocortisona, Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona, Esteroides, y Triamcinolona. Los agentes antivirales incluyen Abacavir, Aciclovir, Acyclovir, Adefovir, Amantadina, Amprenavir, un antirretroviral de combinación de dosis fija, anti-retroviral mejorador sinergísticamente, Arbidol, Atazanavir, Atripla, Brivudina, Cidofovir, Combivir, Darunavir, Delavirdina, Didanosina, Docosanol, Edoxudine, Efavirenz, Emtricitabina, Enfuvirtida, Etecavir, inhibidores de entrada, Famciclovir, Fomivirsen, Fosamprenavir, Foscarnet, Fosfonet, inhibidor de fusión, Ganciclovir, Gardasil, IbacitabinA, idoxiuridina, imiquimod, imunovir, Indinavir, Inosina, inhibidor de integrasa, Interferón, interferón tipo I, interferón tipo II , interferón tipo Iii , lamivudina, Lopinavir, Loviride, Maraviroc, MK-0518, Moroxydine, Nelfinavir, Nevirapina, Nexavir, análogos de nucleósidos, Oseltamivir, Penciclovir, Peramivir, Pleconaril, Podofilotoxina, inhibidor de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa, Ribavirina, Rimantadina, Ritonavir, Saquinavir, Estavudina, Tenofovir,

Tenofovir disoproxil, Tipranavir, Trifluridina, Trizivir, Tromantadina, Truvada, Valaciclovir, Valganciclovir, Vicriviroc, Vidarabina, Viramidina, Zalcitabina, Zanamivir, y Zidovudina. También se contempla cualquier combinación adecuada de estos agentesactivos.

[0899] Un "excipiente farmacéutico" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" es un vehículo, generalmente un líquido, en el que se formula un agente terapéutico activo. En una implementación de la invención, el agente terapéutico activo es un anticuerpo humanizado descrito aquí, o uno o varios fragmentos de estos. El excipiente, en general, no proporciona ninguna actividad farmacológica para la formulación, aunque puede proporcionar productos químicos y/o estabilidad biológica y características de liberación. Se pueden encontrar formulaciones ejemplares, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences, Ed 19., Grennaro, A., ed., 1995*, que se incorpora aquí por referencia.

[0900] Como se usa aquí " vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente" incluye cualquier y todos los solventes, los medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y agentes retardantes de la absorción que son fisiológicamente compatibles. En una implementación, el excipiente es adecuado para la administración parenteral. Alternativamente, el vehículo puede ser apropiado para administración vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular o sublingual. Vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o de dispersiones. El uso de estos medios de comunicación y agentes de las sustancias farmacéuticamente activas son bien conocidas en el arte. Excepto en cuanto a que cualquier medio convencional o agente sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los compuestos activos suplementarios también se pueden ser incorporar a las composiciones.

275

[0901] Típicamente las composiciones farmacéuticas debe ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La invención contempla que la composición farmacéutica está presente en forma liofilizada. La composición se puede formular como una solución, microemulsión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para una concentración alta del medicamento. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, el glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), y mezclas adecuadas de los mismos. La invención también contempla la inclusión de un estabilizador en la composición farmacéutica.

[0902] En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol, sorbitol, o cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante la inclusión en la composición de un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales monoestearato y gelatina. Por otra parte, el polipéptido alcalino se puede formular en una formulación de liberación en el tiempo, por ejemplo, en una composición que incluya un polímero de liberación lenta. Los compuestos activos se pueden preparar con vehículos que protegerán el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistmas de liberación micro-encapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, como acetato de etilenvinil, polianhidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, ácido poliláctico y poliláctico, copolímeros de poliglicólico (PLG). Los versados en el arte conocen muchos métodos para la preparación de tales formulaciones.

[0903] Para cada una de las implementaciones citadas, los compuestos se pueden administrar mediante una variedad de formas de dosificación. Se contempla cualquier forma de dosis biológicamente aceptadas por las personas de ordinario versadas en el arte, y combinaciones de ellas Ejemplos de formas de

276

dosificación incluyen, sin limitación, polvos reconstituibles, elixires, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos, gránulos, partículas, micro-partículas, gránulos dispersables, cápsulas, inhalantes, inhalantes en aerosol, parches, partículas inhalables, implantes, implantes de depósito , inyectables (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), y combinaciones de éstas.

[0904] La anterior descripción de las diversas implementaciones ilustradas de la invención no pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la forma precisa como se divulga. Si bien las implementaciones específicas de, y los ejemplos de la invención se describen en este documento con propósitos ilustrativos, son posibles varias modificaciones equivalentes dentro del alcance de la invención, como lo reconocerán los versados en el arte. Las enseñanzas proporcionadas aquí, en este documento, por la invención se pueden aplicar a otros propósitos, otros además de los ejemplos descritos anteriormente en este documento de la invención puede ser aplicada a otros fines, distintos de los de los ejemplos descritos anteriormente.

[0905] Se pueden hacer estos y otros cambios a la invención a la luz de la descripción detallada anterior. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos utilizados no deben interpretarse como limitantes de la invención a las implementaciones específicas divulgadas en la descripción detallada o especificación y en las reivindicaciones. En consecuencia, la invención no está limitada por la divulgación, sino que el alcance de la invención se determina en su totalidad por las siguientes reivindicaciones.

[0906] Se puede practicar la invención de otras maneras distintas de las descritas específicamente en las descripciones y ejemplos anteriores. Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la invención son posibles a la luz de

277

las anteriores enseñanzas y, por tanto, están dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

[0907] Ciertas enseñanzas relacionadas con los métodos para obtener una población clonal de de células B antígeno específica se divulgaron en la solicitud provisional de patente U.S. N ° 60/801,412, radicada el 19 de mayo de 2006, la que se divulga aquí y se incorpora aquí, por referencia en su totalidad.

[0908] Ciertas enseñanzas relacionadas con la humanización de anticuerpos monoclonales derivados de conejo y las modificaciones preferidas de la secuencia para mantener la afinidad enlazante del antígeno se divulgaon en la Solicitud Internacional No. _____, correspondiente al Abogado Docket No. 67858.701802, titulado "Método de humanización de anticuerpos nuevos de conejo y anticuerpos humanizados de conejo ", radicada el 21 de mayo de 2008, la divulgación de la cual se incorpora por referencia en este documento, en su totalidad.

[0909] Ciertas enseñanzas relacionadas con la producción de anticuerpos o fragmentos de estos usando apareamiento competente de levadura y los métodos correspondientes se divulgaron en la Solicitud de Patente US.no 11/429,053, radicada 8 de mayo de 2006, (Publicación de Solicitud de Patente US. No. US2006/0270045), divulgación que se incorpora por referencia en este documento en su totalidad.

[0910] Ciertas enseñanzas relacionadas con los anticuerpos IL-6, métodos de producción de anticuerpos o fragmentos de estos, usando apareamiento competente de levadura y los métodos correspondientes se divulgaron en la Solicitud de Patente provisional US.no 60/924,550, radicada el 21 de mayo de 2007, divulgación que se incorpora por referencia en este documento en su totalidad.

278

[0911] Ciertos polinucleótidos anticuerpo anti-IL-6 y polipéptidos se divulgan en la lista de secuencias que acompaña a este archivo de solicitud de patente, y la divulgación de dicha lista de secuencias se incorpora por referencia en este documento en su totalidad.

[0912] La divulgación completa de cada documento citado (incluidas las patentes y solicitudes de patentes, artículos de revistas, resúmenes, manuales, libros u otras divulgaciones) son los Antecedentes de la Invención, Descripción Detallada, y Ejemplos y se incorporan aquí en este documento, por referencia en su totalidad.

[0913] Los siguientes ejemplos son puestos a la vista para proporcionar a aquellos versados en el arte divulgación completa y la descripción de cómo hacer y usar la invención en cuestión, y no están destinadas a limitar el alcance de lo que se considera la invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números que se utilizan (E.G., cantidades, temperatura, concentraciones, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, peso molecular peso molecular promedio, temperatura en grados centígrados, y la presión está en o cerca de la atmosférica.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 Producción de un cultivo de anticuerpos de células B antígeno específicas enriquecidas.

[0914] Los paneles de anticuerpos se obtienen de anticuerpos de animales huésped que se han inmunizado de la manera tradicional para explotar la respuesta inmune nativa a un antígeno blanco de interés. Típicamente, el huésped que se utiliza para la inmunización es un conejo o de otro huésped que produce anticuerpos usando un proceso de maduración similar, y proporcionando una

población de células B antígeno específicas que producen anticuerpos de diversidad comparable, e.g., diversidad epitópica. La inmunización antígena inicial se puede realizar utilizando adyuvante completo de Freund (CFA), y los subsiguientes apoyos hechas con un adyuvante incompleto. Cerca de 50-60 días después de la inmunización, preferiblemente en en el día 55, se ensayan los títulos de anticuerpos, y se inicia el proceso de selección de anticuerpos (ABS) se inicia cuando se tienen los títulos apropiados. Los dos criterios clave para el inicio de ABS son el reconocimiento potente del antígeno y la actividad que modifica la función en los sueros policlonales

[0915] En el momento en que den positivos los títulos de anticuerpos, se sacrifican los animales y se aíslan las fuentes de células B. Estas fuentes son: el bazo, los ganglios linfáticos, médula ósea y células mononucleares de sangre periférica (PBMCs).Se generan las suspensiones de células únicas, y se lavan las suspensiones de células para que sean compatibles con las bajas temperaturas de almacenamiento a largo plazo. Las células típicamente se congelan.

[0916] Para iniciar el proceso de identificación de anticuerpos, se descongela una pequeña fracción de las suspensiones de células congeladas, se lavan y se colocan en medios de cultivo de tejidos. Estas suspensiones se mezclan con una forma biotinilada del antígeno que se utilizó para generar la respuesta inmune en el animal, y se recuperan las células antígeno específicas mediante metodología de selección de células de lecho magnético de Miltenyi. Se lleva a cabo el enriquecimiento específico utilizando lechos de estreptavidina. La población enriquecida se recupera y avanza con la siguiente fase de aislamiento de células B específicas.

Ejemplo 2. **Producción de cultivo clonal, que contiene células antígeno específicas.**

280

[0917] Las células B enriquecidas producidas de acuerdo con el ejemplo 1 se colocan en placas que tienen diferentes densidades de células por pozo en una placa de de microtitulación de 96 pozos. Generalmente, esto es, de 50, 100, 250, o 500 células por pozo con 10 placas por grupo. Los medios se suplementan con 4% de medio acondicionado de células T activadas de conejo con células del alimentador EL4B irradiado congeladas a 50K Estos cultivos se dejan en reposo durante 5-7 días tiempo en el cual el sobrenadante que contiene los anticuerpos secretados se recoge y se evalúan las propiedades blanco en un ensayo puesto por separado. El sobrenadante restante se deja intacto, y la placa se congela a -70 °C. En estas condiciones, el proceso de cultivo, típicamente, resulta en que los pozos contienen una población de células mixtas que cuenta con una población clonal de células B antígeno específicas, i.e., un pozo sencillo solamente contiene un anticuerpo monoclonal único específico para el antígeno deseado.

Ejemplo 3 **Tamizado de sobrenadantes de anticuerpos para anticuerpos monoclonales deseados con propiedades de especificidad y/o funcionalidad.**

[0918] Los sobrenadantes que contienen anticuerpos derivados de los pozos contienen una población clonal de células B antígeno específica producida de acuerdo con el Ejemplo 2 se tamizan inicialmente para el reconocimiento de antígeno mediante métodos de ELISA. Esto incluye la inmovilización selectiva de antígenos (e.g., captura de antígeno biotinilinado con placa recubierta de estreptavidina), recubrimiento de placa con antígeno no específico, o, alternativamente, a través de una estrategia de reforzar un antígeno (e.g., de captura selectiva del antígeno seguida por adición al enlazamiento de interés para generar un complejo antígeno-proteína heteromérico). Los sobrenadantes en el pozo antígeno-positivos se ensayan luego, opcionalmente mediante un ensayo de modificación de función que depende estrictamente del ligando. Un ejemplo es una interacción proteína-proteína *in vitro* que recrea la interacción natural del ligando antígeno con la proteína recombinante del receptor. Alternativamente, se

281

utiliza una respuesta basada en célula que es dependiente de ligando y fácil de monitorear (e.g., respuesta de proliferación). El sobrenadante, que muestra potencia y reconocimiento del antígeno de manera significativa se considera positivo. Las células derivadas del pozo positivo original y donde luego hay una transición a la fase de recuperación de anticuerpos.

Ejemplo 4. **Recuperación de células B que producen anticuerpos únicos de especificidad antígena deseada**

[0919] Las células se aíslan del pozo que que contiene una población clonal de células B antígeno específica (producida de acuerdo al ejemplo 2 ó 3), que secretan una secuencia de anticuerpos única. Las células aisladas entonces se analizan para aislar una única, célula secretora de anticuerpos. Para preparar micro-lechos que contengan antígeno compatibles con la viabilidad celular, los lechos Dynal de estreptavidina se recubren con el blanco de antígeno biotinilado en un medio amortiguado. Luego los lechos son cargados con, las células productoras de anticuerpos del pozo positivo, y un anticuerpo IgG anti-huésped H&L etiquetado isotiocianato de fluoresceína (FITC (como se ha señalado, el huésped puede ser cualquier huésped mamífero, e.g., conejo, ratón, rata, etc.) se incuban juntos a 37°C. Esta mezcla se repipetea en alícuotas en un portaobjetos de vidrio de tal manera que cada alícuota tiene un promedio una única célula B productora de anticuerpos. El antígeno específico, las células secretoras de anticuerpos se detectan mediante microscopía de fluorescencia. Los anticuerpos secretados se concentran localmente sobre los lechos adyacentes debido a que se unen al antígeno y proporcionan la información de localización basada en la fuerte señal fluorescente. Las células secretoras de anticuerpos se identifican a través de detección FITC de complejos antígeno-anticuerpo formado cerca a la célula secretora. La célula única se encuentra en el centro de este complejo y luego se recupera mediante un micromanipulador. La célula se congela

rápidamente en un tubo eppendorf de PCR para almacenarla -80°C hasta que se inicie la recuperación de la secuencia de anticuerpos.

Ejemplo 5 **Aislamiento de secuencias de anticuerpos de células B antígeno específicas.**

[0920] Las secuencias de anticuerpos se recuperan usando un método combinado basado en RT-PCR de una célula B única aislada de células producidas de acuerdo con el ejemplo 4, o una célula B antígeno especifica aislada de la población clonal de células B, obtenida de acuerdo con ejemplo 2. Los iniciadores se diseñan para fortalecer y tener constante y conservadas las regiones de los genes blancos de la inmunoglobulina (pesada y liviana), tal como secuencias de inmunoglobulina de conejo, y una etapa de recuperación por PCR en dos etapas anidadas se usa para obtener la secuencia de anticuerpo. Los Amplicones de cada pozo se analizan para la recuperación y la integridad de tamaño. Los fragmentos resultantes se digieren con AluI para la huella digital de la clonalidad de la secuencia. Las secuencias idénticas muestran un patrón de fragmentación común en los análisis electroforéticos. Significativamente, este patrón de fragmentación común prueba la clonalidad de las células Generalmente, se observa incluso en los pozos originalmente puestos en la placa hasta 1000 células / pozo. Los fragmentos originales amplicon cadenas livianas y pesadas luego se digieren con enzimas de restricción con HindIII y XhoI o HindIII y BsiWI para preparar las piezas respectivas de DNA para la clonación. Las digestiones resultantes se ligan a un vector de expresión y se transforma dentro de una bacteria para la propagación y producción de plásmido. Las colonias se seleccionan para la caracterización de la secuencia.

Ejemplo 6 **Producción recombinante de anticuerpos monoclonales de especificidad antígeno deseada y/o propiedades funcionales.**

283

[0921] Se establecieron las secuencias de anticuerpos de longitud completa correctas para cada pozo que contiene un anticuerpo monoclonal único y el DNA miniprep se prepara usando la metodología en fase sólida Qiagen. Este DNA se utiliza luego para transfectar células de mamíferos para producir anticuerpos recombinantes de longitud completa. El producto crudo de anticuerpos se ensaya para reconocimiento de antígenos y de propiedades funcionales para confirmar las características originales que se encuentran en la proteína anticuerpo recombinante. Donde es apropiado, se completan las transfecciones transientes en mamíferos a gran escala, y el anticuerpo se purifica a través de cromatografía de afinidad de proteína A. Kd se evalúa utilizando métodos estándar (e.g., Biacore), así como un ensayo de potencia IC50.

***Ejemplo 7* Preparación de anticuerpos que enlazan IL-6 humana**

[0922] Al utilizar el protocolo de selección de anticuerpos descrito en este documento, se puede generar un amplio panel de anticuerpos. Los anticuerpos que tienen alta afinidad con IL-6 (solo a dos dígitos pM Kd) y demuestran potencia de antagonismo de IL-6 en la célula de múltiples sistemas de tamizado basados en la célula (T1165 y HepG2). Además, la colección de anticuerpos despliega distintos modos de antagonismo hacia los procesos dirigidos por IL-6.

[0923] Estrategia de inmunización

[0924] Se inmunizaron conejos con huIL-6 (R&R). La inmunización consistió en una primera inyección subcutánea (sc) de 100 µg con un adyuvante completo de Freund (CFA) (Sigma), seguido por dos refuerzos, separados dos semanas, de 50 microgramos cada una con adyuvante incompleto de Freund (IFA) (Sigma). Los animales fueron sangrados en el día 55, y títulos séricos se determinaron por ELISA (reconocimiento del antígeno) y por ensayo de proliferación no-radiactivo (Promega) utilizando la línea celular T1165.

[0925] Evaluación del título para la selección de anticuerpos

[0926] Se determinó el reconocimiento del antígeno recubriendo 4 placas con Immulon (Thermo) con 1 µg / ml de hulL-6 (50 µl / pozo) en amortiguador de fosfato salino (PBS, Hyclone) durante toda la noche a 4°C. En el día del ensayo, se lavaron las placas 3 veces con PBS / Tween 20 (tabletas de PBST, Calbiochem). Las placas se bloquearon con 200 µl/pozo al 0,5% de gelatina de piel de pescado (FSG, Sigma) en PBS durante 30 minutos a 37°C. Se eliminó la solución de bloqueo, y las placas se sometieron a la técnica blot . Se prepararon muestras de suero (sangrados y pre-sangrados) partiendo con una dilución de 1:100 (todas las diluciones se hicieron en FSG 50 µl/pozo), seguida de diluciones de 1:10 a través de la placa (columna 12 se dejó como blanco para el control de fondo). Las placas se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Se lavaron 3 veces placas con PBS / Tween 20. FC-HRP (Pierce) Cabra anti-conejo diluido 1:5000 se adicionó a todos los pozos (50 µl / pozo), y las placas se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Las placas se lavaron como se describió anteriormente. Se añadieron a las placas 50 µl / pozo de TMB-Stable (Fitzgerald Industries), y se permitió el desarrollo de color, generalmente de 3 a 5 minutos. La reacción de desarrollo se detuvo con 50 µl / pozo de HCl 0,5 M. Las placas se leyeron a 450 nm. Se trazó una curva de densidad óptica (DO) frente a la dilución utilizando el software Graph Pad Prizm, y se determinaron los títulos.

[0927] Evaluación funcional del título

[0928] La actividad funcional de las muestras se determinó mediante un ensayo de proliferación T1165. Las células T1165 se mantuvieron sistemáticamente en medio RPMI modificados (Hyclone) suplementado con Hepes, piruvato sódico, bicarbonato de sodio, L-glutamina, alta glucosa, penicilina / estreptomicina, 10% suero fetal de bovino, 10%, inactivado con calor (FBS) (todos los suplementos de

Hyclone), 2-mercaptoetanol (Sigma), y 10 ng / ml de hulL-6 (R&D). El día del ensayo, se determinó la viabilidad celular por tripan azul (Invitrogen), y se sembraron las células a una densidad fija de 20.000 células / pozo. Antes de la siembra, las células se lavaron dos veces en el medio descrito anteriormente sin IL-6 humano (por centrifugación a 13.000 rpm durante 5 minutos y descartando el sobrenadante). Después del último lavado, las células se resuspendieron en el mismo medio utilizado para el lavado en un volumen equivalente a 50 µl / pozo. Las células separadas se dejaron a temperatura ambiente.

[0929] Se adicionaron muestras de suero en el fondo redondo de una placa de 96 pozos (Costar), las muestras de suero se añadieron a partir de 1:100, seguidas de una dilución de 1:10 a través de la placa (columnas 2 a 10) 30 µl / pozo en replicados de 5 (filas B a F: se hicieron las diluciones en el medio descrito anteriormente, sin hulL-6). Columna 11 fue el único medio para el control de IL-6 . Se agregaron a todos los pozos 30 µl / pozo de hulL-6 en 4 × concentración final EC50 (concentración previamente determinada) (hulL-6 se diluyó en el medio descrito anteriormente). Los pozos se incubaron durante 1 hora a 37°C para permitir que se produzca el enlazamiento de los anticuerpos. Después de 1 hora, se transfirió a un fondo plano 50 µl / pozo del complejo anticuerpo-antígeno (Ab-Ag), placa de 96 pozos (Costar), siguiendo el formato de mapa de la placa se pusieron en la placa de fondo redondo. En la fila G, a todos los pozos se le adicionaron 50 µl / pozo de medio (columnas 2 a 11) para el control de fondo. Se adicionaron a todos los pozos, (columnas 2 a 11, las líneas B a G), 50 µl / pozo de la suspensión de células separadas. En las columnas 1 y 12 y en las filas A y H, se adicionaron 200 µl / pozo de medio para evitar la evaporación de los pozos de ensayo y para reducir al mínimo el efecto de borde. Las placas se incubaron durante 72 horas a 37°C en 4% de CO2. A las 72 h, se adicionaron a todos los pozos de ensayo por protocolo del fabricante; 20 µl / pozo de reactivos de CellTiter96 (Promega), y las placas se incubaron durante 2 horas a 37°C. A las 2 h, placas se agitaron suavemente en un agitador orbital para dispersar las células

286

y permitir la homogeneidad en los pozos de ensayo. Las placas se leyeron a 490 nm de longitud de onda. Se trazó la gráfica densidad óptica (DO) versus la dilución utilizando el software Graph Pad Prizm, y se determinó el título funcional,. Se preparó una placa de control positivo del ensayo como se describió anteriormente utilizando MAB2061 (R&D Systems) y con una concentración inicial de 1 µg / ml (concentración final), seguida de diluciones 1:3 en toda la placa.

[0930] Recolección de tejidos

[0931] Una vez que se establecen los títulos aceptables, se sacrifica(n) el(los) conejo(s). Se recogen el bazo, los ganglios linfáticos y sangre total y se procesan de la siguiente manera:

[0932] El bazo y los ganglios linfáticos se procesaron en una suspensión de células únicas para disociar el tejido y empujar a través de malla de alambre estéril a 70 micras (Fisher) con un émbolo de una jeringa de 20 cc. Las células se recolectaron en el medio modificado RPMI descrito anteriormente sin huIL-6, pero con bajos niveles de glucosa. Las células se lavaron dos veces por centrifugación. Después del último lavado, se determinó la densidad celular con tripán azul. Las células se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos; el sobrenadante se descartó. Se resuspendieron las células en un volumen adecuado de 10% dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma) en FBS (Hyclone) y se dispensaron en un vial; 1 ml / vial. Los viales se almacenaron a -70°C durante 24 horas antes de ser colocados en un tanque de nitrógeno líquido (LN2) para ser almacenadas durante largo tiempo.

[0933] Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) mezclando la sangre total con partes iguales de un medio bajo en glucosa como se describió anteriormente sin FBS. Se pusieron cuidadosamente por capas 35 ml de la mezcla de sangre entera en 8 ml de Lympholyte Rabbit (Cedarlane) en un

287

tubo cónico de 45 ml (Corning) y y luego se centrifugó durante 30 minutos a 2500 rpm a temperatura ambiente sin frenos. Después de la centrifugación, las capas de PBMC se removieron cuidadosamente con una pipeta Pasteur de vidrio (VWR), se combinaron, y se colocaron en un vial limpio de 50 ml. Las células se lavaron dos veces con el medio modificado descrito anteriormente, por centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se determinó la densidad celular por tinción con tripan azul . Después del último lavado, las células se resuspendieron en un volumen adecuado al 10% DMSO/medio FBS y se congelaron como se describió anteriormente.

[0934] **Cultivo de Células B**

[0935] El día que se pone el cultivo de células B, se descongelan los viales de PBMC, los esplenocitos, o los nódulos linfáticos para usarlos. Los viales se remueven del tanque LN2 y se colocan en un baño de agua a 37 °C hasta que se fundan. El contenido de los viales se transfiere a un tubo de centrífuga cónico de 15 ml (Corning) y 10 ml de RPMI modificado descrito anteriormente y adicionado lentamente al tubo. Las células se centrifugaron durante 5 minutos a 1.5K rpm, y se desecho el sobrenadante. Las células se resuspendieron en 10 ml de medio fresco. Se determinó la densidad de la célula y la viabilidad por azul tripan. Las células se lavaron otra vez y se resuspendieron en medio 1E07 celulas/80 µl. Se adicionó huIL-6 biotinilado (B huIL-6) a la suspensión de células para tener una concentración de 3 µg / mL y se incubo durante 30 minutos a 4°C. El huIL B-6 no enlazado se removió con dos lavados de 10 ml amortiguador de fosfato (PBF): Ca/Mg libre PBS (Hyclone), 2 mM de ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), 0,5% de albúmina de suero bovino (BSA) (Sigma- libre de biotina). Después del segundo lavado, las células se resuspendieron en 1E07 celulas/80 µl PBF. Se adicionó la suspensión de células a 20 µl de lechos de estreptavidina de MACS® (Milteni)/10E7. Las células se incubaron a 4°C durante 15 minutos. Las células se lavaron una vez con 2 ml de células PBF/10E7. Después de lavadas, las células

288

se resuspendieron en 1E08 células/500 µl de PBF y se pusieron aparte. Una columna MACS® MS (Milteni) se preenjuagó con 500 ml de PBF en una plataforma magnética (Milteni). Se puso la suspensión de células en la columna a través de un pre-filtro y se recogió la fracción no enlazada. La columna se lavó con 1,5 ml de amortiguador de PBF. Se retiró la columna de la plataforma magnética y se puso sobre un limpiador, un tubo Falcon de polipropileno de 5 ml estéril. Se adicionó 1ml de amortiguador PBF en la parte alta de la columna y se recolectaron las células seleccionadas como positivas. Se determinó por la coloración azul de tripan, el producido y la viabilidad de la fracción de células positivas y negativas. El producido de la selección positiva tiene un promedio de 1% de la concentración de células de partida.

[0936] Se estableció un tamizado piloto de células con el fin de proporcionar información sobre los niveles de siembra para el cultivo. Se sembraron tres grupos de 10 placas (un total de 30 placas) con 50, 100 y 200 células B enriquecidas/pozo. Además cada pozo que contenía 50K células/pozo de células irradiadas EL-4.B5 (5.000 Rads) y un nivel apropiado del sobrenadante de células T (en el rango de 1-5% dependiendo de la preparación) en un medio RPMI modificado con alto contenido de glucosa para un volumen final de 250 µl pozo. Los cultivos se incubaron de 5 a 7 días a 37°C en 4% de CO2.

[0937] Identificación de anticuerpos selectivos que secretan las células B

[0938] Se ensayaron los cultivos para reconocimiento de antígeno y para la actividad funcional entre los días 5 y 7.

[0939] Tamizado del reconocimiento de antígenos

[0940] Se usó el formato ELISA como se describió anteriormente excepto 50 µl de sobrenadante de los cultivos de células B (BCC) en pozos (de todas las 30 placas)

289

se usó como la fuente de los anticuerpos. El medio acondicionado se transfirió a placas cubiertas con antígeno. Después se identificaron los pozos positivos, se removió el sobrenadante y se transfirieron a placa(s) maestra(s) de 96 pozos. Las placas de los cultivos originales se congelaron para remover todo el sobrenadante excepto 40 µl/pozo y se adicionaron DMSO al 16% en FBS 60 µl/pozo. Las placas se envolvieron en toallas de papel para enfriarlas lentamente y colocarlas a -70°C.

[0941] Tamizado para la actividad funcional

[0942] Se tamizaron las placas maestras para la actividad funcional en un ensayo de proliferación T1165 como se describió antes, excepto la fila B conde estaban los medios solamente para control de fondo, la fila C era de medios + el control de proliferación positivo para IL-6, y las filas D-G y las columnas 2-11 eran los pozos del BCC (50 µl/pozo, puntos únicos). Se adicionaron 40 µl de IL-6 a todos los pozos excepto a la fila de medios en 2,5 veces la concentración EC50 determinada por el ensayo. Después de 1h de incubación, se transfirió el complejo Ab/Ag a un cultivo de tejidos (TC) tratado, en una placa de fondo plano de 96 pozos. Se adicionaron a todos los pozos 20 µl de suspensión de células en un medio modificado RPMI sin huIL-6 (T1165 20.000 células/pozo) (para tener un volumen final de 100 µl por pozo). Se restó el fondo, y se observaron los valores OD que se transformaron en % de inhibición.

[0943] Recuperación de células B

[0944] Se removieron las placas que contenían los pozos de interés de -70°C, y se recuperaron las células de cada pozo con lavados de 5-200 µl de medio/pozo. Los lavados se agruparon en un tubo de centrifuga estéril de 1.5ml, y se hicieron pellets de células durante 2 minutos a 1.500 rpm.

290

[0945] Se invirtió el tubo, y se repitieron los giros, se removió cuidadosamente el sobrenadante. Se resuspendieron las células en 100µl/tubo de medio. Se adicionó a la suspensión de células 100µl de IL-6 biotinilado cubiertos con estreptavidina M280 dynalechos (invitrogen) y 16 µl de IgG-FITC H&L de cabra anti-conejo diluido 1:100 en el medio.

[0946] Se removieron 20 µl de suspensión de células/lechos/FIAC, y se prepararon gotas de 5 µl sobre una lámina de vidrio (Corning), previamente tratada con Sigmacote (Sigma), de 35 a 40 gotas/lámina. Se adicionó una barrera impermeable de aceite de parafina (JT Baker) a las gotas sumergidas, y la lámina se incubó durante 90 minutos a 37°C, en CO2 al 4% en la oscuridad.

[0947] Las células B específicas que producen anticuerpos se pueden identificar por el anillo fluorescente alrededor de ellas debido a la secreción de anticuerpos, el reconocimiento del lecho asociado al antígeno biotinilado y la subsiguiente detección por el reactivo de detección IgG – fluorescente. Una vez la célula de interés se ha identificado se recupera la célula que esta en el centro del anillo fluorescente con una micromanipulador (Eppendorf). La célula única que sintetiza y exporta el anticuerpo se transfirió a un tubo de microcentrifuga de 260 µl y se colocó en hielo seco. Después de recuperar todas las células de interés, estas se transfirieron a -70°C para almacenamiento durante largo tiempo.

Ejemplo 8 **Expresión de células de levadura.**

[0948] *Genes de anticuerpos:* Se clonaron y se construyeron los genes que dirigieron la síntesis de anticuerpos quiméricos monoclonales de conejo humanizados.

[0949] *Vector de expresión*: el vector contiene los siguientes componentes funcionales: 1) Un mutante que origina la replicación Co1E1, el cual facilita la

291

replicación del vector plásmido en células de la bacteria *Escherichia coli;* 2) un gen bacterial *Sh ble,* que confiere resistencia al antibiótico Zeocina y sirve como marcador seleccionable para trasformaciones de *E. coli y P. Pastoris;* 3) un casete de expresión compuesto del gen promotor (GAP gen) de gliceraldehido deshidrogenasa, fusionado a las secuencias que codifican la secuencia que lidera la pre y pro secreción del factor de apareamiento alfa de *Saccharomyces cerevisiae,* seguido por las secuencias que codifican la señal de terminación transcripcional de *P. pastoris* del gen (AOX1) alcohol oxidasa I. El gen marcador de resistencia a la Zeocin proporciona un medio de enriquecimiento para las cepas que contienen copias integradas múltiples de un vector de expresión en una cepa al seleccionar los transformantes que son resistentes a niveles altos de Zeocina.

[0950] Cepas *P. pastoris:* Se pueden usar cepas *P. pastoris: met1, lys3, ura3* y *ade1.* Sin embargo se debe usar cualquiera de los dos conjuntos de complementacion de las cepas auxotróficas para la construccion y mantenimiento de las cepas diploides, estas dos cepas son especialmente adecuadas para este método por dos razones. Primero, ellas crecen más lentamente que las células diploides que son el resultado de su apareamiento o fusión. Por lo tanto, si un número pequeño de células haploides *Ade* o *ura3* permanecen presentes en un cultivo o proceden por meiosis u otro mecanismo, la cepa diploide deberá crecer en el cultivo.

[0951] La segunda, es fácil de monitorear el estado sexual de estas cepas desde que las colonias diploides Ade+ alcanzan su apareamiento pues son de color blanco normal o crema mientras que las células de cualquier cepa que son haploides mutantes *Ade1* formarán una colonia con un color rosado distinto. Además cualquier cepa que sea mutante haploide *ura3 es* resistente a la droga ácido 5-fluoro-orótico (FOA) y se puede identificar sensiblemente por muestras puestas en placa de un cultivo en un medio minimo + placas de uracilo con FOA. Sobre estas placas, solamente pueden crecer y formar colonias cepas mutantes

ura3 que requieren uracilo. Entonces, con las cepas padre haploides marcadas con *Ade1* y *ura3* uno puede fácilmente monitorear el estado sexual de las cepas diploides resultantes que producen anticuerpos (haploide vs diploide).

[0952] Métodos

[0953] *Construccion de vectores de expresión pGAPZ-alfa para la transcripción de genes de anticuerpo de cadena pesada y liviana.* Los fragmentos de cadena pesada y liviana humanizados se clonaron en vectores de expresión pGAPZ a través de un proceso directo de PCR. Los constructos humanizados recuperados se sometieron a amplificación bajo condiciones de kit (Novagen) polimerasa estándar KOD ((1) 94°C, 2 minutos; (2) 94°C, 30 segundos (3) 55°C, 30 segundos; (4) 72°C, 30 segundos en etapas ciclicas de 2-4 por 35 veces; (5) 72°C. 2 minutos) empleando los siguientes iniciadores (1) Adelante cadena liviana AGCGCTTATTCCGCTATCCAGATGACCCAGTC- El sitio AfeI subrayado con una linea. La secuencia de la señal final de HSA está subrayada con doble linea, seguida por la secuencia para la cadena liviana variable madura (no subrayada); CGTACGTTTGATTTCCACCTTG reversa.

[0954] El iniciador de cadena reversa liviana variable. El sitio BsiWI está subrayado, seguido por el complemento reverso para el terminal 3' de la cadena liviana variable. Se digiere con la enzima de restricción con Afei y BsiWI esto permite la inserción en el marco con el vector pGAPZ usando la secuencia líder HAS humana en el marco con la región constante de cadena liviana kapp humana para exportar. (2) Se realiza una estrategia similar para la cadena pesada. El iniciador de adelante que se emplea es AGCGCTTATTCCGAGGTGCAGCTGG TGGAGTC. El sitio Afei esta subrayado con línea sencilla. La secuencia de la señal final de HSA está subrayada con doble línea, seguida por la secuencia para la cadena pesada variable madura (no subrayada); El iniciador de cadena pesada reversa es CTCGAGACGGTGACGAGGGT. El sitio XhoI está subrayado, seguido

por el complemento reverso del extremo 3' de la cadena pesada variable. Esto permite la clonación de la cadena pesada en el marco con la región IgG-γ1 CH1-CH2-CH3 previamente insertada en pGAPZ usando una estrategia de clonación direccional comparable.

[0955] *Transformación de los vectores de expresión en cepas huésped haploides ade1 ura3, met1 y lys3 de P. pastoris.* Todos los métodos usados para la transformación de cepas haploides *P. pastoris* y la manipulación genética del ciclo sexual de *P. pastoris* están descritas en Higgins, D.R., y Cregg, J.M., Eds. 1998. *Pichia Protocols. Methods in Molecular Biology.* Humana Press, Totowa, N.J.

[0956] Antes de la transformación, cada vector de expresión se linealiza dentro de las secuencias de promotor GAP con AvrII para dirigir la integración de los vectores en el *locus* de promotor GAP del genoma de *P. pastoris*. Las muestras de cada vector, entonces se transforman individualmente en cultivos electrocompetentes de las cepas *ade1, ura3, met1 y lys3* por electroporación y se seleccionan los transformantes exitosos en placas de YPD Zeocina por su resistencia a este antibiótico. Se seleccionan las colonias resultantes, rayando las colonias únicas sobre placas de YPD Zeocina y luego se examina para detectar la presencia de la inserción del gene del anticuerpo por un ensayo de PCR sobre el DNA genómico extraído de cada cepa para la adecuada inserción de genes de anticuerpos y/o por la capacidad de cada cepa para sintetizar una cadena de anticuerpos por el método de colonia lift /inmunoblot (Wung *et al.* Biotechniques 21 808-812 (1996). Las cepas haploides *ade1, met1 y lys3* que expresan uno de los tres constructos de cadenas pesadas, se recogen para construcciones diploides junto con cepas haploides *ura3* que expresan expresar genes de la cadena liviana. El haploide que expresan los genes de la cadena pesada son apareados con el haploide de cadena liviana apropiado para generar diploides que secretan proteínas.

[0957] apareamiento de cepas haploides que sintetizan una única cadena de anticuerpo y l selección de los derivados diploide que sintetizan anticuerpos etraméricos funcionales. Para aparear cepas haploides de *P. pastoris*, cada cepa productora de cadena pesada *ade1 (o met1 o lys3)* a ser cruzada se raya en una placa rica en YPD y la cepa que produce la cadena liviana *ura3* se raya en una segunda placa con YPD (~ 10 rayas por placa). Después de uno o dos días de incubación a 30°C, las células de una placa que contiene la cepas de cadena pesada y una placa que contiene cepas ura3 de cadena liviana se transfieren a un paño de terciopelo estéril sobre bloque metálico para réplicas en un patrón de incubación, de modo que cada cepa de cadena pesada contiene un parche de células mezcladas con cada cepa de cadena liviana Las células de la réplica de la placa rayadas al través se transfieren luego a una placa de apareamiento y se incuban a 25°C para estimular la iniciación de apareamiento entre las cepas. Después de dos días, las células en las placas de apareamiento se transfieren de nuevo a un a un paño de terciopelo estéril sobre bloque metálico para réplicas y luego se transfieren a las placas con medio mínimo. Estas placas se incuban a 30°C durante tres días para permitir el crecimiento selectivo de las colonias de cepas de prototróficas diploides. Las colonias que surgieron picadas y rayadas sobre una segunda placa con medio mínimo para aislar las colonias únicas y purificar cada cepa diploide. Las líneas de células diploides resultantes se examinan para producción de anticuerpos.

[0958] Las cepas diploides putativas se ensayan para demostrar que son diploides y que contienen vectores de expresión para producción de anticuerpos. Para la diploicidad, las muestras de la cepa esparcidas sobre placas de apareamiento para estimularlas para la meiosis y para la formación de esporas. Los productos de esporas haploides se colectan y se ensayan para el fenotipo. Si resulta que que los productos de esporas tiene un porcentaje significativo son autrófos sencillos o dobles se puede concluir que que la cepa original debe haber sido diploide. Las cepas diploides se examinan para la presencia de genes de anticuerpos por

extracción de DNA genómico de cada una y utilizando este DNA en reacciones específicas de PCR para cada gen.

[0959] La fusión de las cepas haploides se hace sintetizando una cadena de anticuerpos única y seleccionando los derivados diploides que sintetizan anticuerpos funcionales tetraméricos. Como una alternativa al procedimiento de apareamiento descrito anteriormente, cultivos individuales de cepas haploides *Ade1* y *ura3* que producen anticuerpos de cadena única son esferoplasteados y sus esferoplastos resultantes fusionados usando polietilenglicol/$CaCl_2$. Luego se embeben en agar las cepas haploides fusionadas, agar que contiene medio mínimo y sorbitol 1M para permitirle a las cepas diploides regenerar su pared celular y crecer en colonias visibles. Las colonias resultantes se pican del agar, y se rayan sobre una placa de medio mínimo, las placas se incuban durante dos días a 30°C para generar colonias de células únicas de líneas celulares diploides. Las líneas celulares diploides putativas resultantes se examinan luego para diploicidad y para producción de anticuerpos como se describió anteriormente.

[0960] Purificación y análisis de anticuerpos. Una cepa diploide para la producción de anticuerpos de longitud completa se deriva a través del apareamiento de cadena liviana met1 y cadena pesada lys3 utilizando los métodos descritos anteriormente. Se colectan y se examinan medios de cultivo de un recipiente agitador o un fermentador de cultivos de cepas que expresan de diploides *P. pastoris,* para la presencia de proteínas anticuerpo via SDS-PAGE y se someten a inmuno-blot usando anticuerpos directamente contra IgG humana de cadenas livianas y pesadas, o específicamente contra la cadena pesada de IgG.

[0961] Para purificar levaduras que secretan anticuerpos, los medios clarificados de los cultivos que producen anticuerpos se pasan a través de una columna de proteína A y luego se lavan con fosfato de sódico 20mM, pH 7,0, un amortiguador enlazante. La proteína A enlazada a la proteína se eluye usando amortiguador

296

glicina 0.1M, HCl, pH 3,0. Las fracciones que contienen la mayoría de la proteína total, se examinan por SDS-PAGE Coomasie azul intenso y por la técnica inmunoblot para proteínas de anticuerpos Los anticuerpos se caracterizan utilizando ELISA descrita anteriormente para el reconocimiento de IL-6.

[0962] *Ensayo para actividad de anticuerpos.* Se evalúan los anticuerpos humanizados derivados de levaduras recombinantes para actividad funcional a través de ensayos de proliferación de células T1165 dirigidas a IL-6 y ensayos de haptoglobina HepG2 estimulada por IL-6 como se describió anteriormente.

Ejemplo 9 **Neutralizacion de la respuesta en fase aguda por administración intravenosa de anticuerpo Ab1 anti-IL-6.**

[0963] La IL-6 humana puede provocar una respuesta en fase aguda en ratas y la mayor de las proteínas de fase aguda que se estimulan en la rata es α-2 macroglobulina (A2M). Se diseñó un estudio para evaluar la dosis de anticuerpos Ab1 requeridos para la eliminación de la respuesta A2M a una inyección única s.c. de 100 µg de IL-6 humana dada una hora después de diferentes dosis (0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg) de anticuerpos Ab1 administrado intravenosamente (n = 10 ratas/dosis) de IgG1 humana policlonal como control (n = 10 ratas). Se recuoero el plasma y se cuantificó A2M por medio del kit sandwichs comercial ELISA (ICL Inc., Newberg OR; cat. Nº-E-25A2M). El punto final fue la diferencia en la concentración de plasmá de A2M en el punto al tiempo de 24 horas (post-Ab1). Los resultados se presentan en la figura. 4.

[0964] La ID50 para anticuerpos Ab1 fue 0,1 mg/kg con la supresión completa de la respuesta A2M para 0,3 mg/kg. Esto establece firmemente la neutralización *in vivo* de la IL-6 humana que puede ser realizada por los anticuerpos Ab1.

Ejemplo 10 **Modelo de estudio 1 para caquexia por RXF393.**

[0965] Introducción

[0966] La línea celular de cáncer de células renales humanas, RXF393 puede producir grandes pérdidas de peso cuando se trasplanta a un ratón desnudo atímico. La pérdida de peso empieza alrededor de 15 después del trasplante con que 80% de todos los animales pierden al menos 30% de su peso total corporal en 18-20 días después del trasplante. RXF393 secreta IL-6 humana y la concentración de IL-6 humana en el plasma en estos animales es muy alta, en cerca de 10 ng/ml. La IL-6 humanos puede unirse al receptor IL-6 de murina soluble y activar las respuestas de IL-6 en el ratón. La respuesta IL-6 humana es aproximadamente 10 veces menos potente que la respuesta de IL-6 murina en la activación de IL-6 en el ratón. Los objetivos de este estudio fueron determinar el efecto del anticuerpo Ab1, sobre la supervivencia, peso corporal, proteína amiloide A en el suero y parámetros hematológicos en ratones desnudos atímicos trasplantados con línea celular de cáncer de células renales humanas, RXF393.

[0967] Métodos

[0968] Se les implantó subcutáneamente en el flanco derecho a ochenta ratones desnudos atímicos machos, de 6 semanas, fragmentos de tumor RXF393 (30-40 mg). Se dividieron en ocho grupos de diez ratones. A tres grupos se les dio anticuerpos Ab1 en 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg por vía intravenosa semanalmente en el día 1, en el día 8, en el día 15 y en el día 22 después del trasplante (grupos de progresión). A otros tres grupos se les dio anticuerpos Ab1 en 3 mg/kg o 10 mg/kg o 30 mg/kg por vía intravenosa semanalmente en el día 8, en el día 15 y en el día 22 después del trasplante (grupos de regresión). Finalmente, a un grupo de control se le dio IgG humana policlonal 30 mg / kg y a un según grupo de control se le administró por via intravenosa semanalmente

solución salina amortiguadora de fosfato y en el día 1, en el día 8, en el día 15 y en el día 22 después del trasplante.

[0969] Los animales se sacrificaron en el día 28, cuando el tumor alcanzó 4.000 mm^3, o cuando ellos se debilitaron (perdida mayor de 30% de peso corporal). Se pesaron los animales en los días 1 y 6 y luego diariamente desde los días 9 a 28 después del trasplante. Se usó el porcentaje de peso corporal medio (MPBW) como el parámetro para monitorear la pérdida de peso durante el estudio. Se calculo como sigue: (Peso corporal-Tumor peso)/ línea base de peso corporal × 100. El peso del tumor se midió en los días 1, 6, 9, 12, 15, 18, 22, 25 y 28 después del trasplante. Bajo anestesia se tomó sangre de cinco ratones en cada grupo en los días 5 y 13 y de todos los diez ratones en cada grupo cuando se sacrificaron (día 28 en la mayoría de los casos). La sangre se analizó para hematología y en el suero la concentración de proteína A amiloide. (SAA) Se les tomó muestras de sangre a un grupo adicional de 10 ratones machos desnudos atímicos de 6 semanas que no presentaban tumor para hematología y para estimar la concentración de SAA para tomar el conjunto de valores como las línea base.

[0970] Resultados – supervivencia

[0971] Ninguno de los animales se sacrificaron o se murieron en cualquiera de los grupos de anticuerpos Ab1 antes de la fecha de terminación del estudio el día 28. En los dos grupos de control, 15 animales (7/9 en el grupo IgG humano policlonal y 8/10 en el grupo de solución salina amortiguada de fosfato), se encontró muerto o fue sacrificado porque se encontraban muy debilitados (pérdida de peso corporal mayor del 30%). La mediana en el tiempo de supervivencia en ambos grupos de control fue de 20 días.

[0972] Se presentan en la Figura 5 las curvas de supervivencia para los dos grupos de control y para los grupos de progresión del anticuerpo Ab1 (dosificado desde el día 1 en el estudio).

[0973] Se presentan en la Figura 6 las curvas de supervivencia para los dos grupos de control y para los grupos de regresión del anticuerpo Ab1 (dosificado desde el día 8 en el estudio).

[0974] Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de supervivencia para los grupos de control de IgG humana policlonal ($p = 0,0038$) y para la solución salina amortiguada de fosfato ($p = 0,0003$) y la curva de supervivencia para los seis grupos para anticuerpos Ab1. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de control ($p = 0,97$).

[0975] Resultados Amiloide A en plasma sérico.

[0976] Se presentan en la Tabla 1 la concentración media (± SEM) de amiloide A en plasma sérico vs el tiempo para los dos grupos de control y para los grupos de la progresión del anticuerpo Ab1 (dosificado desde el día 1 del estudio) y de la regresión (dosificada desde el día 8 del estudio).

Tabla 1: Media de SAA en plasma-anticuerpos Ab1, todos los grupos vs los grupos de control

	Media de SAA en plasma ± SEM dia 5 (µg/ml)	**Media de SAA en plasma** ± SEM dia 13 (µg/ml)	**Media de SAA en plasma** ± SEM sangrado terminal (µg/ml)
Iv de IgG poiclonal Semanalmente desde el dia 1	675 ± 240 (n = 5)	3198 ± 628 (n = 4)	13.371 ± 2413 (n = 4)

300

Iv PBS semanalmente desde el dia 1	355 ± 207 (n = 5)	4844 ± 1126 (n = 5)	15.826 ± 802 (n = 3)
Iv Ab1 30mg/kg semanalmente desde el dia 1	246 ± 100 (n = 5)	2979 ± 170 (n = 5)	841 ± 469 (n = 10)
Iv Ab1 30mg/kg semanalmente desde el dia 10	3629 ± 624 (n = 5)	3096 ± 690 (n = 5)	996 ± 348 (n = 10)
Iv Ab1 3mg/kg semanalmente desde el dia 1	106 ± 9 (n = 5)	1623 ± 595 (n = 4)	435 ± 70 (n = 9)
Iv Ab1 30mg/kg semanalmente desde el dia 8	375 ± 177 (n = 5)	1492 ± 418 (n = 4)	498 ± 83 (n = 9)
Iv Ab1 10mg/kg semanalmente desde el dia 8	487 ± 170 (n = 5)	1403 ± 187 (n = 5)	396 ± 58 (n = 10)
Iv Ab1 3mg/kg semanalmente desde el dia 8	1255 ± 516 (n = 5)	466 ± 157 (n = 5)	685 ± 350 (n = 5)

[0977] El SAA se regula por la estimulación de hIL-6 y la respuesta se correlaciona directamente con los niveles de circulación hIL-6 derivados del tumor implantado. El marcador subrogado proporciona una lectura indirecta de hIL-6 activo. Entonces, en los dos grupos de tratamiento descritos anteriormente hay niveles decrecientes significativamente de SAA, debido a la neutralización de hIL-6 derivada del tumor. Esto además soporta la contención que el anticuerpo Ab1 despliega en eficacia *in vivo*.

301

Ejemplo 11 **Modelo de estudio 2 para caquexia por RXF393.**

[0978] Introducción

[0979] Un segundo estudio se llevo a cabo en el modelo de caquexia por RXF-393 en el cual se inicio el tratamiento con anticuerpo Ab1 en una etapa posterior (días 10 y 13 después del trasplante) y con una fase de tratamiento más prolongado (fuera de 49 días después del trasplante). El intervalo de dosificación con los anticuerpos Ab1 fue más corto de 7 días a 3 días y también se midió el consumo de alimento diario. Se intento estandarizar los tamaños del tumor en el tiempo de iniciación de la dosificación con anticuerpos Ab1.

[0980] Métodos

[0981] Se les implantó subcutáneamente en el flanco derecho a ochenta ratones desnudos atímicos machos, de 6 semanas, fragmentos de tumor RXF393 (30-40 mg). Se seleccionaron 20 ratones cuyos tumores hubieran alcanzado 270-320 mg en tamaño y se dividieron en dos grupos. Un grupo recibió intravenosamente 10mg/kg de anticuerpos Ab1, cada tres días y el otro grupo recibió IgG humana policlonal 10 mg/kg cada tres días desde ese tiempo (días 10 después del trasplante). Se seleccionaron otros 10 ratones cuando el tumor alcanzó un tamaño de 400-527 mg y se dividieron dos grupos. Un grupo recibió anticuerpos Ab1 intravenosamente 10 mg/kg cada tres días y el otro grupo recibió 10 mg/kg de IgG humana policlonal cada 3 días desde el tiempo (día 13 después del trasplante). Los 40 ratones restantes no hicieron parte del estudio y se sacrificaron en el día 49, cuando el tumor alcanzo 4.000 mm^3, o si ellos llegaron a estar muy debilitados (pérdida del mas de 30% de peso corporal).

[0982] Se pesaron los animales cada 3-4 días desde el dia 1 hasta el dia 49 después del trasplante. Se usó el porcentaje de peso corporal medio (MPBW)

302

como parámetro primario para monitorear la pérdida de peso durante el estudio. Se calculo como sigue: ((peso corporal - peso del tumor)/ línea base peso corporal) × 100. Se midió el peso del tumor 3-4 días desde el día 5 hasta el dia 49 después del trasplante. Se midió el consumo de alimento (cantidad consumida en 24 horas en peso (g) para cada grupo de tratamiento) cada día, desde el día 10 para los grupos con tumores de 270-320 mg y el día 13 para los grupos con tumores de 400-527 mg.

[0983] Resultados de supervivencia.

[0984] Se presentan en la Figura 7 las curvas de supervivencia para anticuerpos Ab1 vía intravenosa de 10 mg/kg, cada tres días (tamaño del tumor 270-320 mg) y para IgG humana policlonal vía intravenosa de 10 mg/kg, cada tres días (tamaño del tumor 270-320 mg).

[0985] La mediana de supervivencia para el anticuerpo Ab1 vía intravenosa de 10 mg/kg, cada tres días (tamaño del tumor 270-320 mg) fue de 46 días y para IgG humana policlonal vía intravenosa de 10 mg/kg, cada tres días (tamaño del tumor 270-320 mg) fue 32,5 días (p = 0,0071).

[0986] Se presentan en la Figura 8 las curvas de supervivencia para el anticuerpo Ab1 vía intravenosa de 10 mg/kg, cada tres días (tamaño del tumor 400-527 mg) y para la IgG humana policlonal via intravenosa de 10 mg/kg, cada tres días (tamaño del tumor 400-527 mg). La mediana de supervivencia para el anticuerpo Ab1 vía intravenosa de 10 mg/kg, cada tres días (tamaño del tumor 400-527 mg) fue de 46,5 días y para la IgG humana policlonal via intravenosa de 10 mg/kg, cada tres días (tamaño del tumor 400-527 mg) fue de 27 días (p = 0,0481).

Ejemplo 12 **Evaluación farmacocinética de multidosis de anticuerpos Ab1 en Primates no humanos.**

303

[0987] Se dosificó el anticuerpo Ab1 en una infusión de bolo único a un mono único macho y a un mono único hembra cinomologos en solución salina amortiguadora de fosfato. Se removieron muestras de plasma en intervalos fijos de tiempo y se cuantifico el nivel de anticuerpos Ab1 por el uso de ensayo de ELISA de captura de antígeno. Se capturó IL-6 Biotinilada (50 µl de 3 µg/mL) sobre estreptavidina que recubría placas microtituladoras de 96 pozos. Las placas se lavaron y se bloquearon con gelatina de piel de pescado 0,5%. Se adicionaron muestras de plasma diluidas apropiadamente y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Se removieron los sobrenadantes y se aplicó anticuerpos secundarios conjugados anti-hFc-HRP y se dejaron a temperatura ambiente.

[0988] Se aspiraron las placas y se les adicionó TMB para visualizar la cantidad de anticuerpos. Se determinaron los niveles específicos utilizando una curva estándar. Se administro una segunda dosis de anticuerpo Ab1 en el día 35 a los mismos dos monos cinomologos y se replicó el experimento usando un plan de muestreo idéntico. En la Figura 9 se muestran las concentraciones resultantes y se hace una gráfica vs el tiempo.

[0989] Estos anticuerpos expresados aglicosilados de longitud completa humanizados y purificados de *Pichia pastoris*, despliegan características comparables a las proteínas expresadas de mamíferos. En adición, dosis múltiples de este producto, despliegan vidas medias reproducibles infiriendo que esta plataforma de producción no genera productos que muestran mejoramiento en la inmunogenicidad.

Ejemplo 13 Caracterización mecanística de octeto de proteínas anticuerpos

[0990] La señalización de IL-6 depende de las interacciones entre IL-6 y dos receptores, IL-6R1 (CD126) y GP130 (transductor de señal de IL-6). Para determinar el mecanismo de acción del anticuerpo, se hicieron estudios

304

mecanísticos utilizando interferometría de bio-capa con un instrumento Octect QK (ForteBio, Menlo Park, CA). Los estudios se llevaron a cabo con dos configuraciones diferentes. En la primera orientación, IL-6 biotinilada (Sistemas R&D número de parte 206-IL-001MG/CF, biotinilada usando Pierce EZ-link sulfo-NHS-LC-LC-biotina número de producto 21.338 de acuerdo con los protocolos del fabricante) se enlazó inicialmente a un biosensor recubierto con estreptavidina (ForteBio número de parte 18-5006). Se monitoreó el enlace como un incremento en la señal.

[0991] El enlace de IL-6 al sensor se incubó ya sea con los anticuerpos en cuestión o solo en la solución diluyente. Se incubó el sensor con moléculas de IL-6R1 soluble (Sistemas R&D numero de producto 227-SR-025/CF). Si la molécula IL-6R1 falla para el enlace el anticuerpo se considera que bloquea las interacciones IL-6/IL-6R1. Estos complejos se incubaron con GP130 (Sistemas R&D 228-GP-010/CF). En la presencia de IL-6R1 con fines de estabilidad. Si GP130 no se enlaza, se concluye que el anticuerpo bloquea las interacciones GP130 con IL-6.

[0992] En la segunda orientación, el anticuerpo se enlaza a un biosensor recubierto con reactivo Fc-específico para IgG1 anti-humana (ForteBio número de parte 18-5001). La IL-6 se enlazó a los anticuerpos inmovilizados y se incubó el sensor con IL-6R1. Si el IL-6R1 no interactua con IL-6, entonces se concluye que el anticuerpo de unión IL-6 bloquea las interacciones IL-6/IL-6R1. En tales situaciones donde se observo el anticuerpo/IL-6/IL-6R1, se incubó el complejo con GP130 en la presencia de IL-6R1. Si el GP130 no interactúa, entonces se concluye que le anticuerpo bloquea las interacciones IL-6/GP130. Todos los estudios se llevaron a cabo en un volumen final de 200 µL, a 30°C y 1000 rpms. Para estos estudios, las proteínas se diluyeron utilizando una muestra de diluyente amortiguador ForteBio (número de parte 18-5028).

305

[0993] En las Figuras 10 A-E y 11 se presentan los resultados

Ejemplo 14 Mapeo del péptido

[0994] Con el propósito de determinar el epítope reconocido por Ab1 sobre IL-6 humana, se empleó el ensayo de anticuerpos basado en western-blot. La forma de IL-6 humana utilizada en este ejemplo tuvo una secuencia de 183 aminoácidos de longitud (como se muestra más adelante). Una librería de 57 miembros de sobrelapamiento de péptidos de 15 aminoácidos que rodean esta secuencia se sintetizó comercialmente y se enlazó covalentemente a membranas de nitrocelulosa PepSpots (JPT Peptide thecnologies, Berlin, Germany). Las secuencias de sobrelapamiento de los péptidos de 15 aminoácidos se muestran en la Figura 12. Los blots se prepararon y se probaron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

[0995] Brevemente, los blots fueron pre-mojados en etanol, enjuagados con PBS, y bloqueados por 2 horas en leche son grasa al 10% en PBS/0.05% Tween (solución bloqueante). Se usó el anticuerpo Ab1 en una dilución final de 1 mg/ml, y se usó un anticuerpo secundario Kappa anti-humano ratón conjugado HRP (Southern BioTech # 9220-05) en una dilución 1:5000. Las diluciones/incubaciones de anticuerpos se realizaron en la solución bloqueante. Se desarrollaron los blots usando reactivos de avanzada ECL Amersham (GE # RPN2135) y se documento la señal de quimioluminiscencia usando una cámara CCD (AlphaInnotec). Los resultados de los blots se muestran en las figuras 13 y 14.

La secuencia de la forma IL-6 humana utilizada para generar la librería del péptido es como se muestra:

VPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQIRYILDGISALRKETCNKSNMCE
SSKEALAENNLNLPKMAEKDGCFQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYL
QNRFESSEEQARAVQMSTKVLIQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLLTKL
QAQNQWLQDMTTHLILRSFKEFLQSSLRALRQM. (SEQ ID NO: 1)

306

P-2390
Rvs modificadas
Marzo 19, 2014

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-humano IL-6 quimérico y recombinante derivado de un cultivo celular diploide de *Pichia pastoris* recombinante que contiene células de *Pichia pastoris* recombinante que expresa y secreta dicho anticuerpo quimérico y recombinante dentro del cultivo, en donde dichas células diploides de *Pichia pastoris* recombinante se producen introduciendo dentro de dichas células de *Pichia pastoris* al menos un vector de expresión que contiene un polinucleótido que codifica un polipéptido VL que comprende los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 y 6 unidos a un promotor y una secuencia de señal; y un polinucleótido que codifica un polipéptido VH que comprende los CDRs de VH en SEQ ID NO:7, 8 ó 120, y 9 unidos a un promotor y una secuencia de señal; dicho anticuerpo quimérico y recombinante contiene los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 y 6 y los CDRs de VH en SEQ ID NO:7, 8 ó 120, y 9, en donde dicho anticuerpo quimérico y recombinante contiene regiones constantes humanas ligeras y pesadas, y dicho anticuerpo recombinante es derivado de un cultivo celular de *Pichia pastoris* recombinante que contiene células diploides de *Pichia pastoris* recombinante que expresa y secreta dicho anticuerpo quimérico y recombinante, en donde dichas células diploides de *Pichia pastoris* recombinante se producen por implantación dentro de dichas células de *Pichia pastoris* de al menos un vector de expresión que contiene un polinucleótido que codifica un polipéptido VL que comprende los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 y 6 unidos a un promotor y una secuencia de señal; y un polinucleótido que codifica un polipéptido VH que comprende los CDRs de VH en SEQ ID NO:7, 8 ó 120, y 9 unidos a un promotor y una secuencia de señal.

2. El anticuerpo quimérico y recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, derivado de un cultivo celular recombinante que contiene células que expresan y secretan dicho anticuerpo quimérico y recombinante, en donde el anticuerpo quimérico y recombinante contiene los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 y 6; y los CDRs de VH en SEQ ID NO: 7, 120 y 9.

3. El anticuerpo quimérico y recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, derivado de un cultivo celular recombinante que contiene células que expresan y secretan dicho anticuerpo quimérico y recombinante, en donde el anticuerpo quimérico y recombinante comprende un polipéptido VL que tiene la secuencia en SEQ ID NO: 20 y un polipéptido VH que tiene la secuencia en SEQ ID NO: 19.

307

4. El anticuerpo quimérico y recombinante de acuerdo con la reivindicación 1, derivado de un cultivo celular recombinante que contiene células que expresan y secretan dicho anticuerpo quimérico y recombinante, en donde el anticuerpo quimérico y recombinante comprende un polipéptido VL que tiene la secuencia SEQ ID NO: 20 y un polipéptido VH que tiene la secuencia en SEQ ID NO 18.

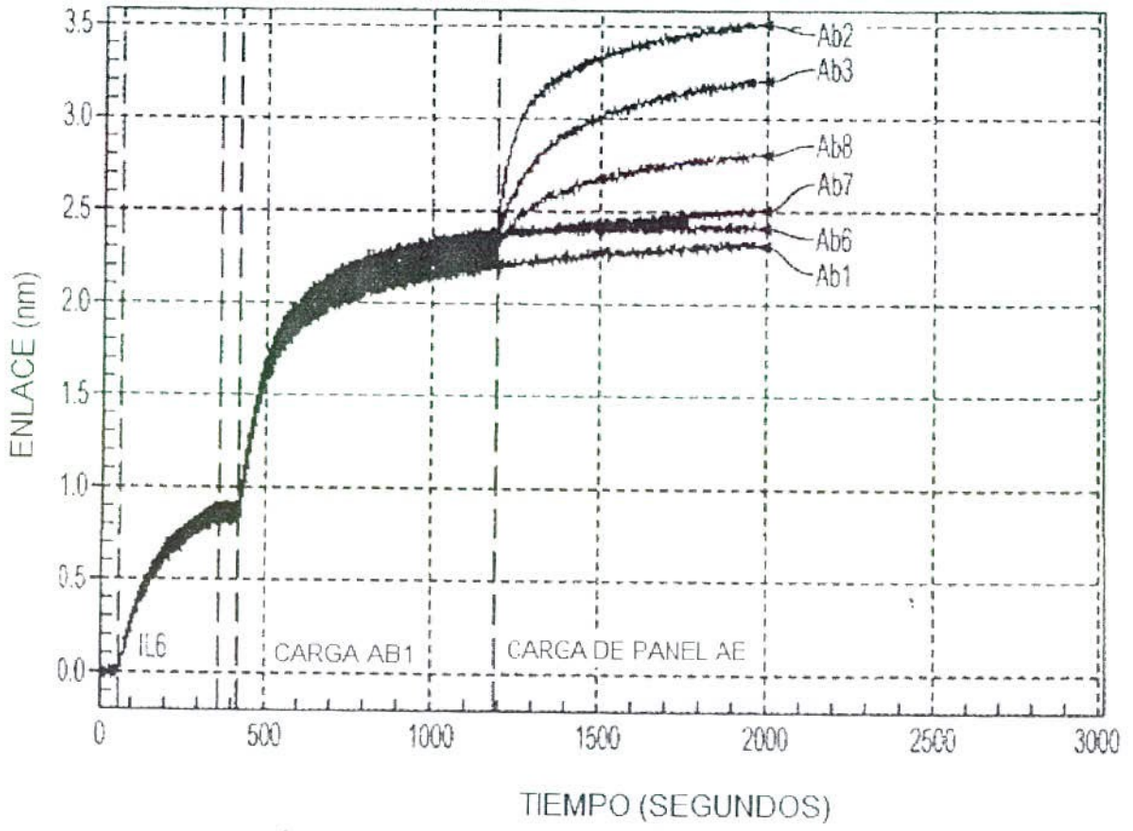
5. El anticuerpo quimérico y recombinante de acuerdo con la reivindicación 3, derivado de un cultivo celular recombinante que contiene células que expresan y secretan dicho anticuerpo quimérico y recombinante, en donde el anticuerpo quimérico y recombinante comprende regiones constantes humanas IgG1.

6. El anticuerpo quimérico y recombinante de acuerdo con la reivindicación 4, derivado de un cultivo celular recombinante que contiene células que expresan y secretan dicho anticuerpo quimérico y recombinante, en donde el anticuerpo quimérico y recombinante comprende regiones constantes humanas IgG1.

7. Un anticuerpo anti-humano IL-6 quimérico y recombinante derivado de un cultivo celular diploide de *Pichia pastoris* recombinante que contiene células de *Pichia pastoris* recombinante que expresa y secreta dicho anticuerpo quimérico y recombinante dentro del cultivo, en donde dichas células de *Pichia pastoris* recombinante se producen introduciendo dentro de dichas células de *Pichia pastoris* al menos un vector de expresión que contiene un polinucleótido que codifica un polipéptido VL que comprende los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 y 6 unidos a un promotor y una secuencia de señal; y un polinucleótido que codifica un polipéptido VH que comprende los CDRs de VH en SEQ ID NO:7, 8 ó 120, y 9 unidos a un promotor y una secuencia de señal; dicho anticuerpo quimérico y recombinante contiene los CDRs de VL en SEQ ID NO: 4, 5 y 6 y los CDRs de VH en SEQ ID NO:7, 8 ó 120, y 9.

8 El anticuerpo anti-humano IL-6 quimérico y recombinante derivado de un cultivo celular diploide de *Pichia pastoris* recombinante de acuerdo con la reivindicación 7, en donde las células diploides de *Pichia pastoris* recombinante se obtienen por apareamiento o fusión de esferoplastos.

FIG. 1



306

309

1/18

FIG. 2

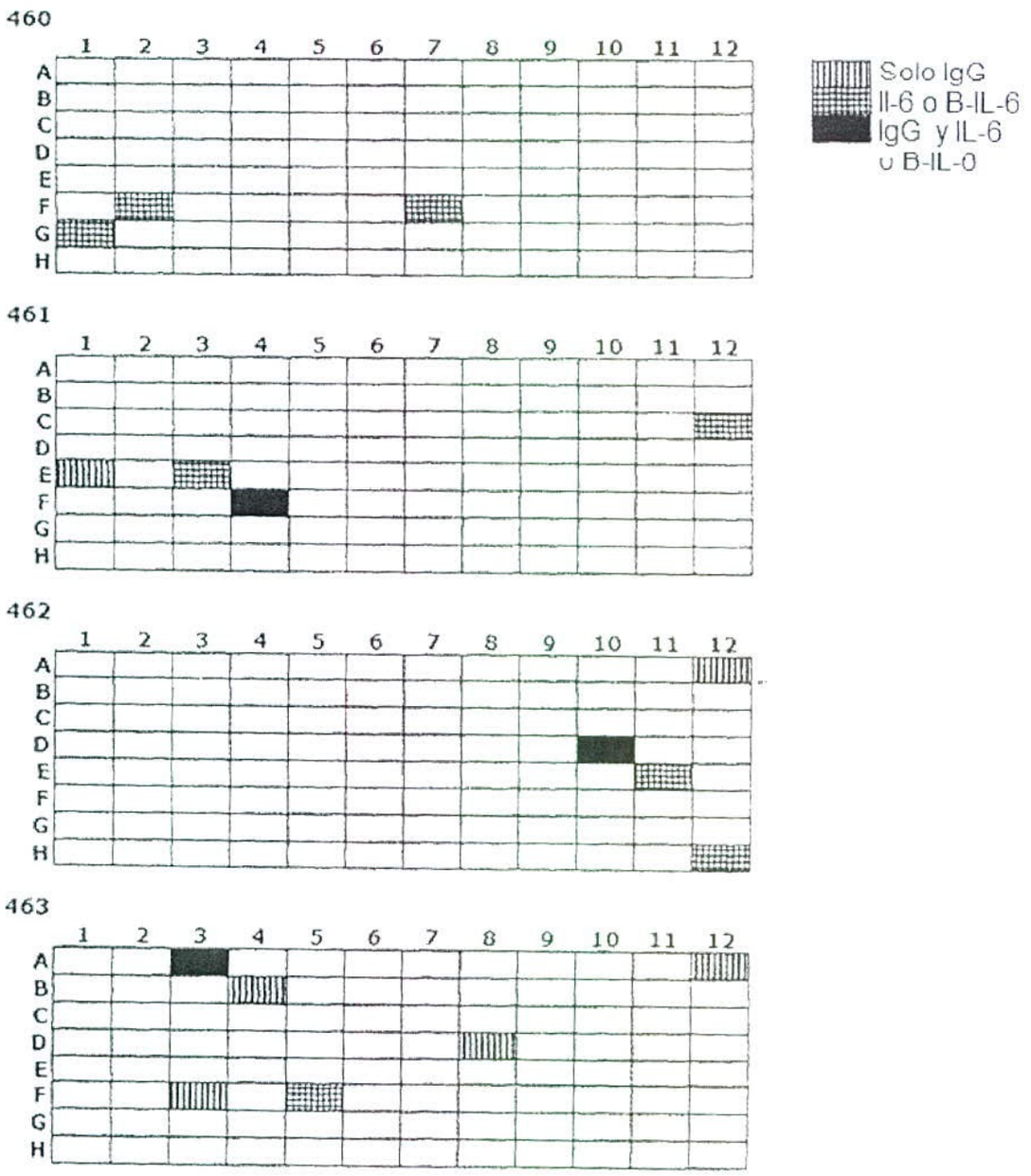


307

2/18

310

FIG. 3


460
461
462
463
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
A B C D E F G H
Solo IgG
Il-6 o B-IL-6
IgG y IL-6
o B-IL-0

311

FIG. 4

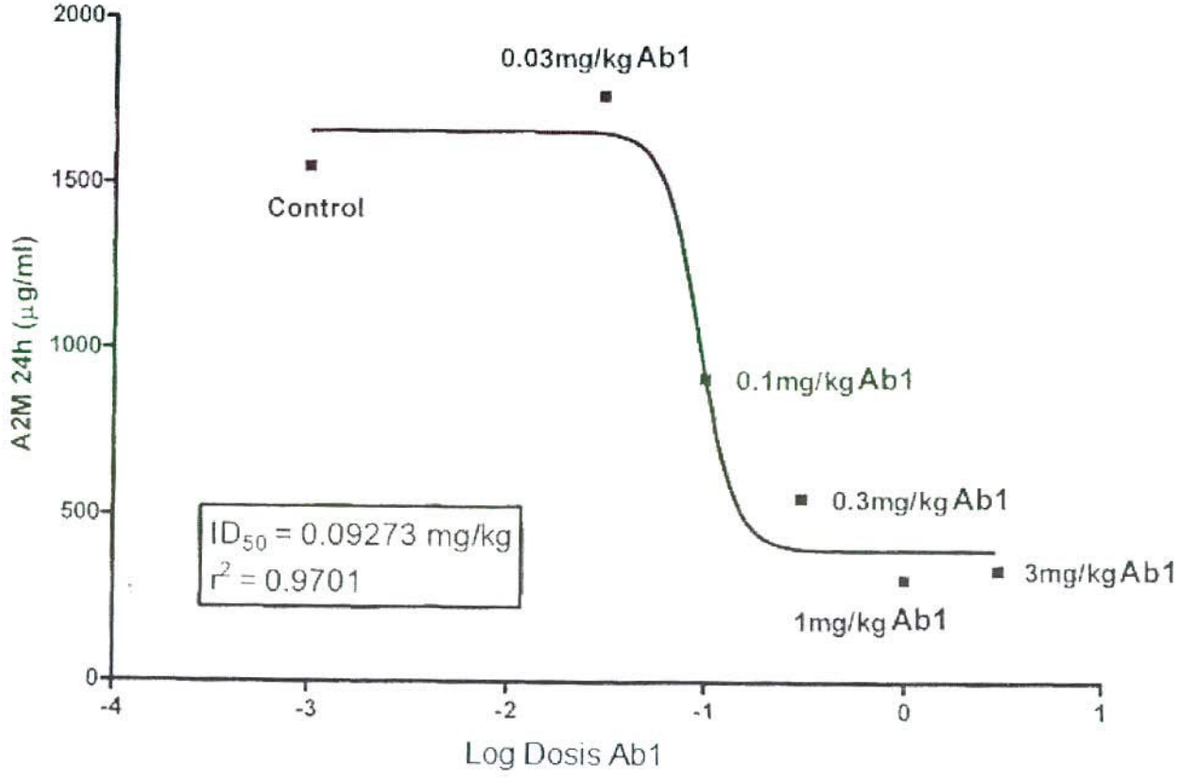
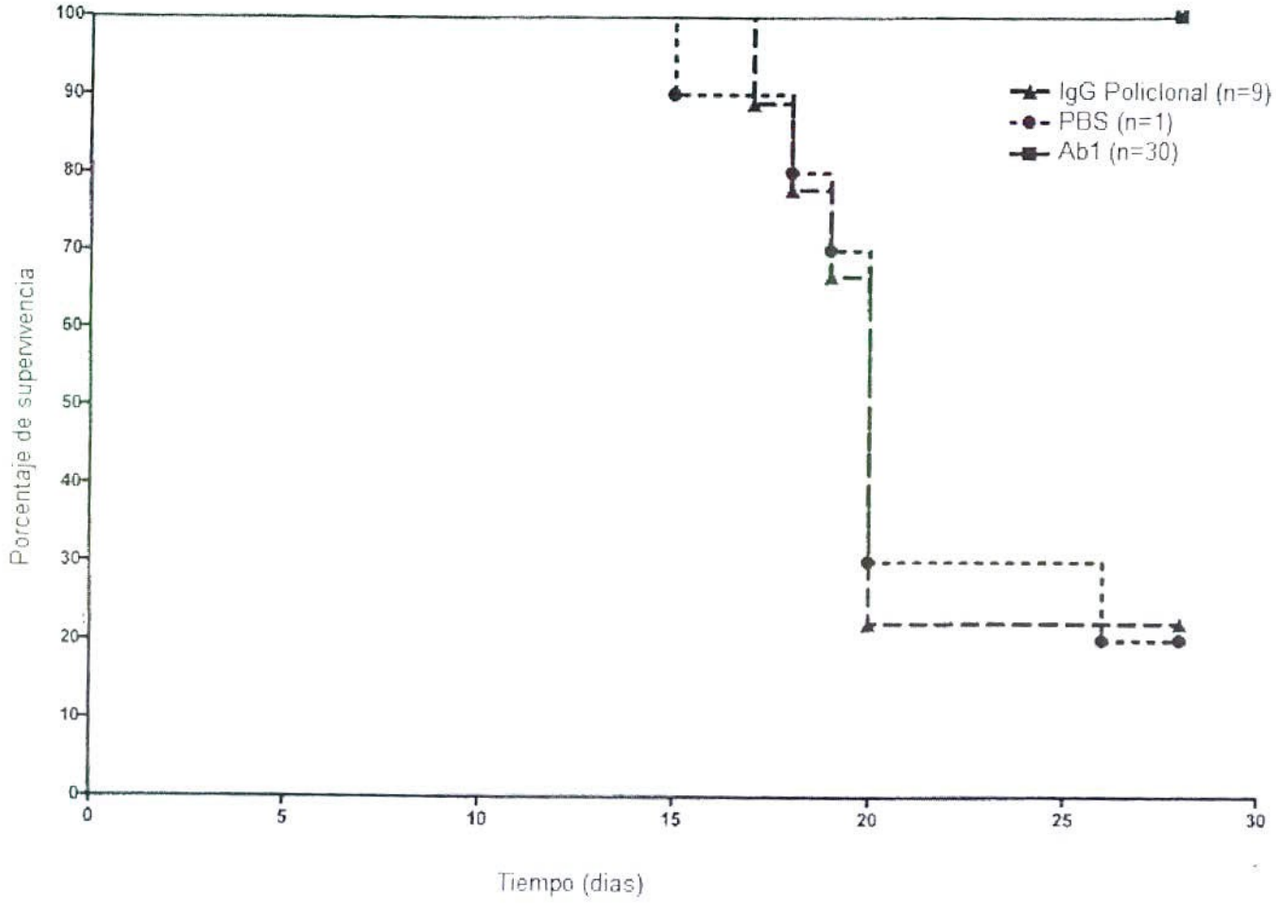

2000
1500
1000
500
0
A2M 24h (µg/ml)
0.03mg/kg Ab1
Control
0.1mg/kg Ab1
0.3mg/kg Ab1
3mg/kg Ab1
1mg/kg Ab1
ID50 = 0.09273 mg/kg
r2 = 0.9701
-4
-3
-2
-1
0
1
Log Dosis Ab1

FIG. 5


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Porcentaje de supervivencia
0
5
10
15
20
25
30
Tiempo (dias)
IgG Policlonal (n=9)
PBS (n=1)
Ab1 (n=30)

310

313

FIG. 6

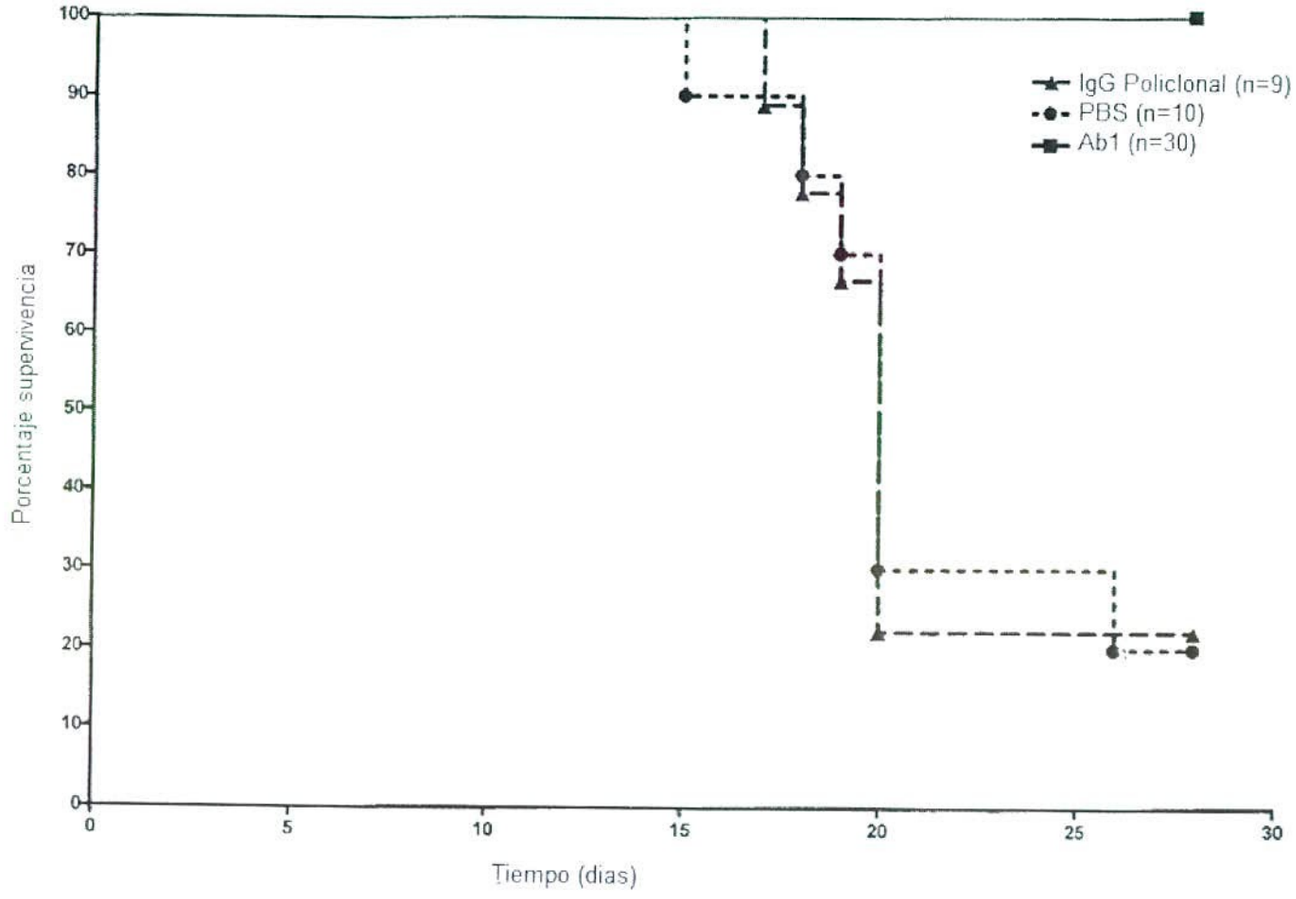

IgG Policlonal (n=9)
PBS (n=10)
Ab1 (n=30)
Porcentaje supervivencia
Tiempo (dias)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30

FIG. 7

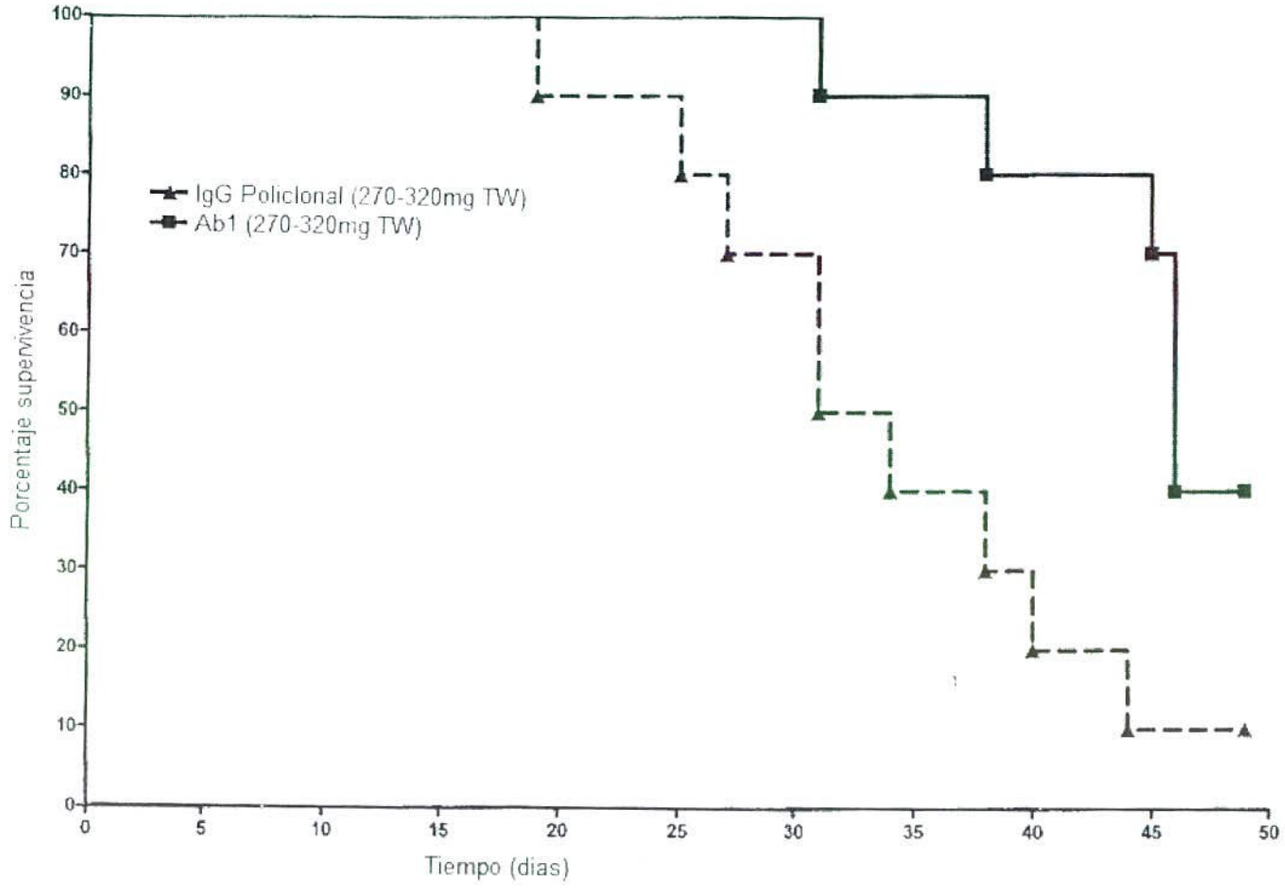

IgG Policlonal (270-320mg TW)
Ab1 (270-320mg TW)
Porcentaje supervivencia
Tiempo (dias)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

FIG. 8

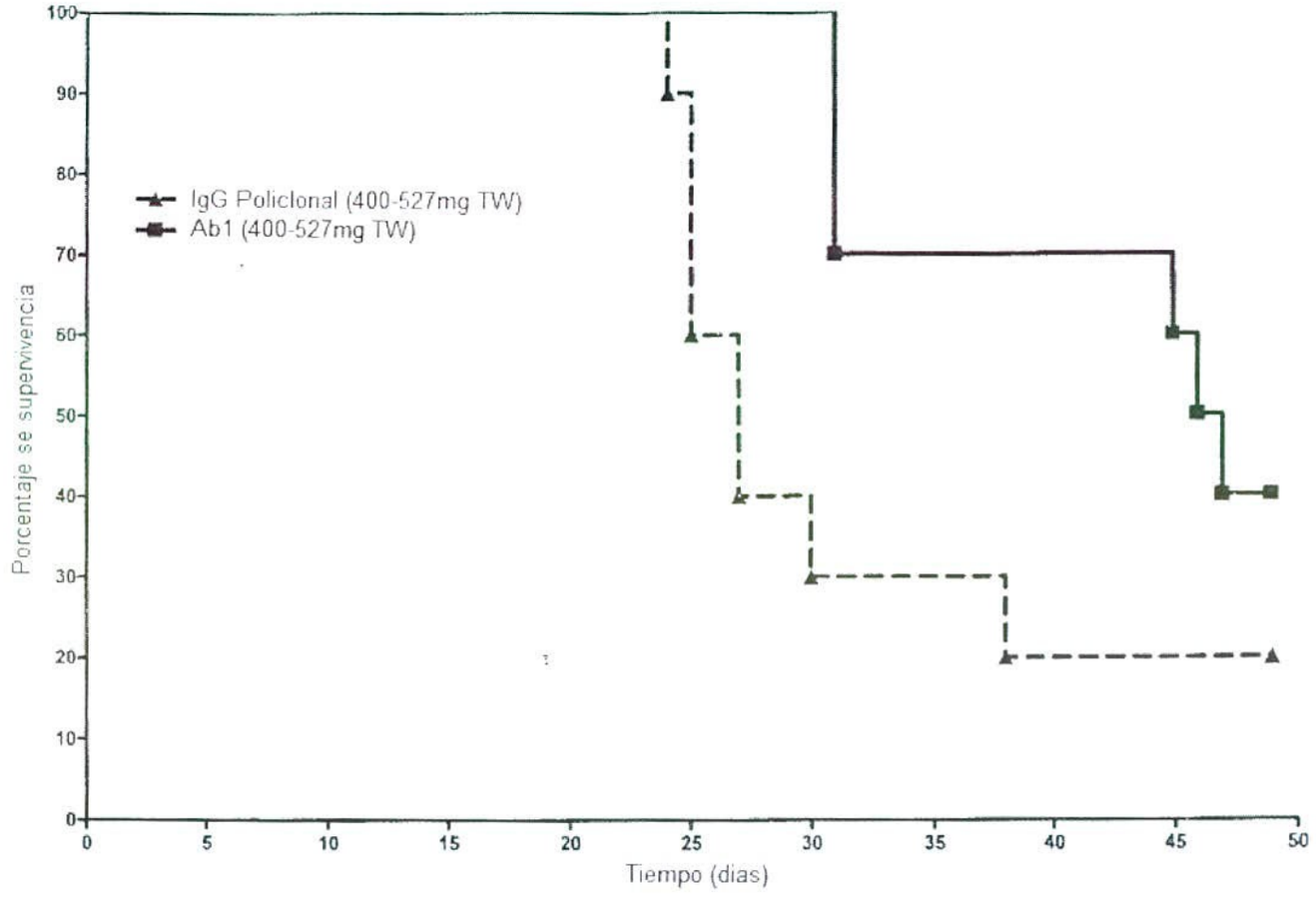

IgG Policlonal (400-527mg TW)
Ab1 (400-527mg TW)
Porcentaje se supervivencia
Tiempo (dias)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

FIG. 9

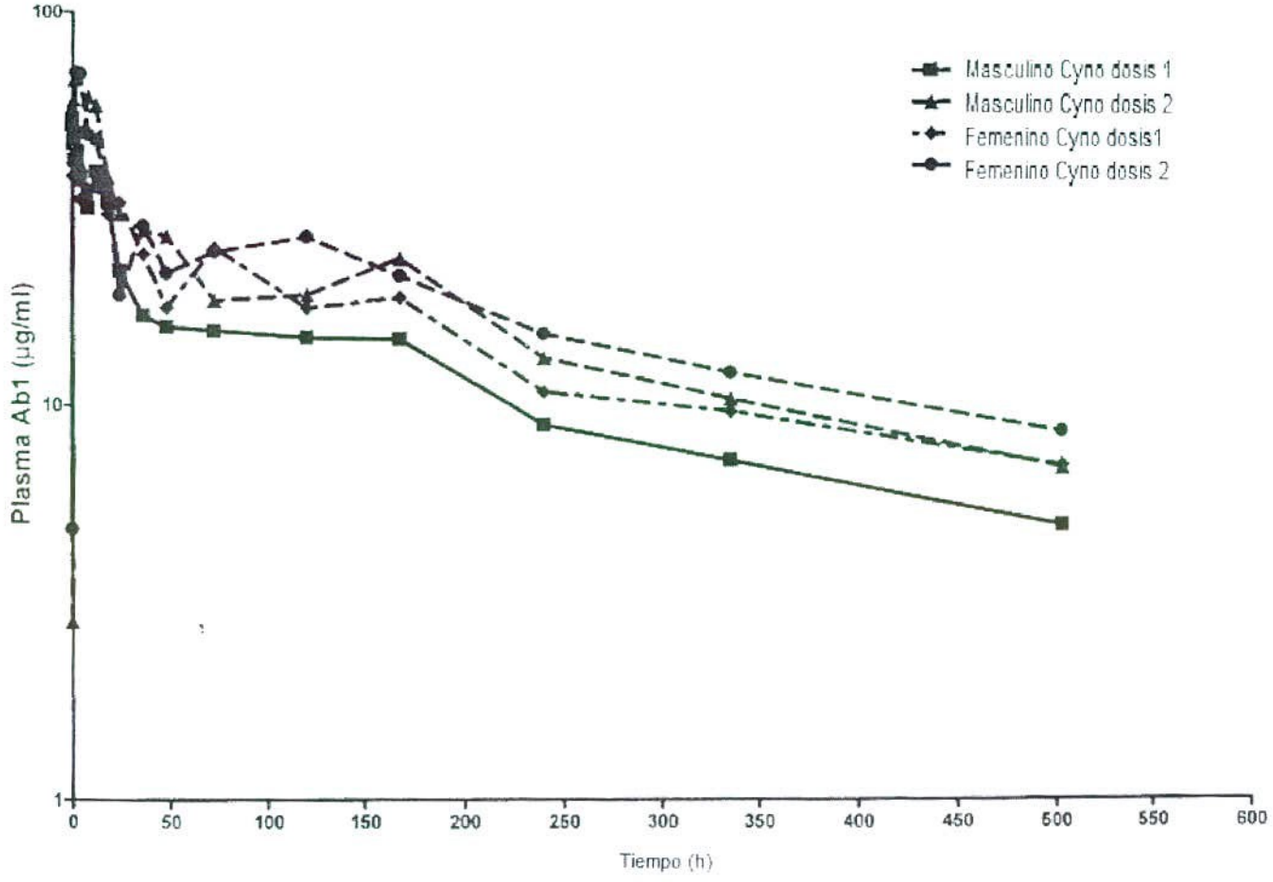
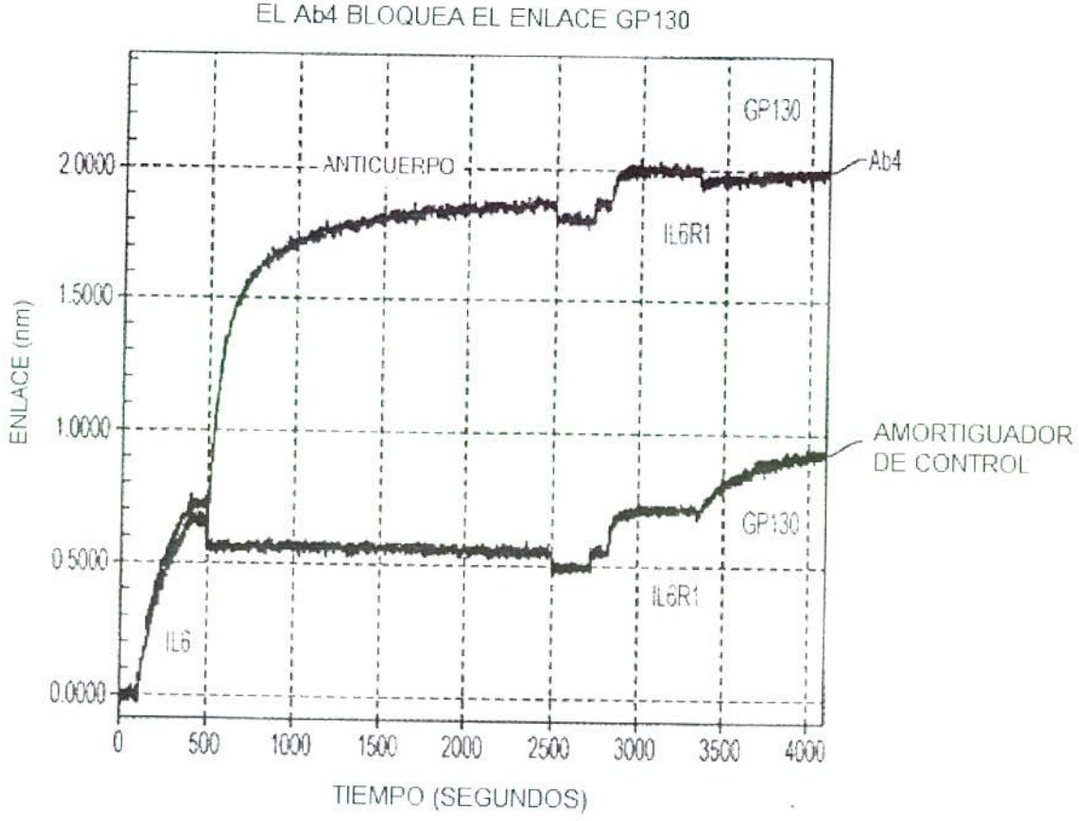

Masculino Cyno dosis 1
Masculino Cyno dosis 2
Femenino Cyno dosis1
Femenino Cyno dosis 2
Plasma Ab1 (µg/ml)
100
10
1
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550
600
Tiempo (h)

FIG. 10A



315

318

FIG. 10B

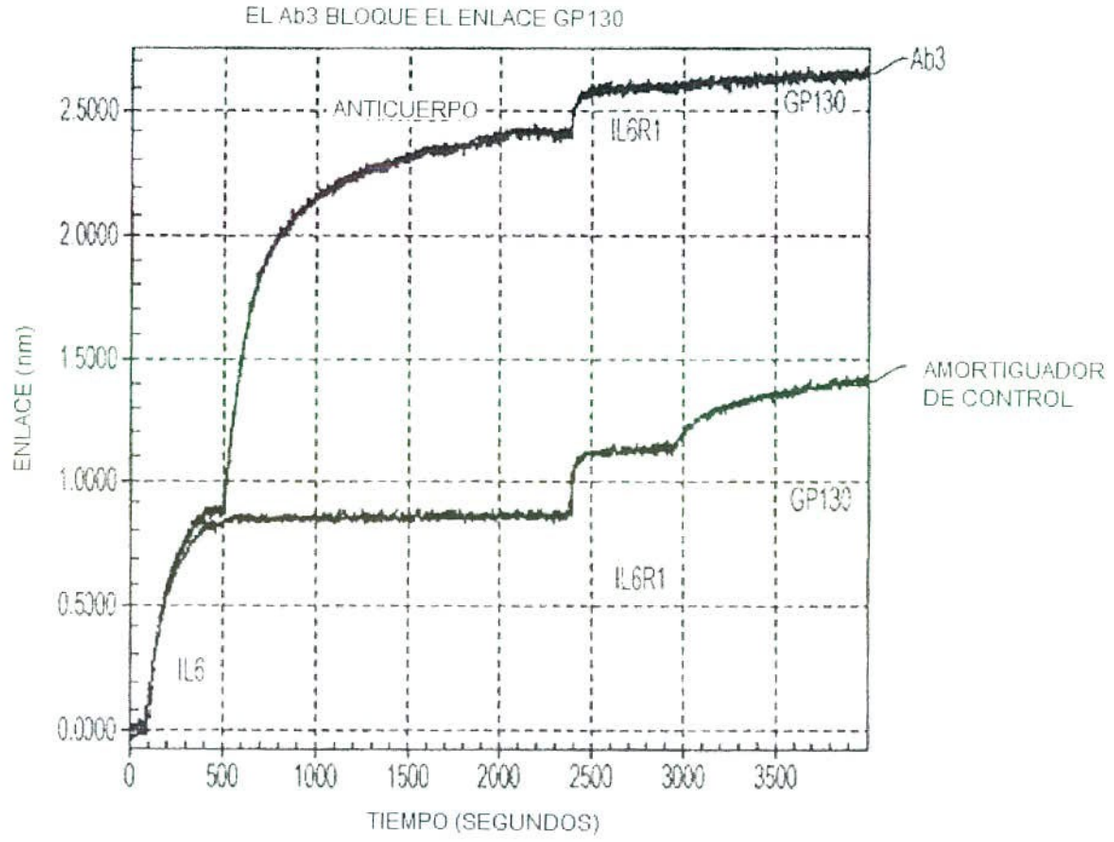
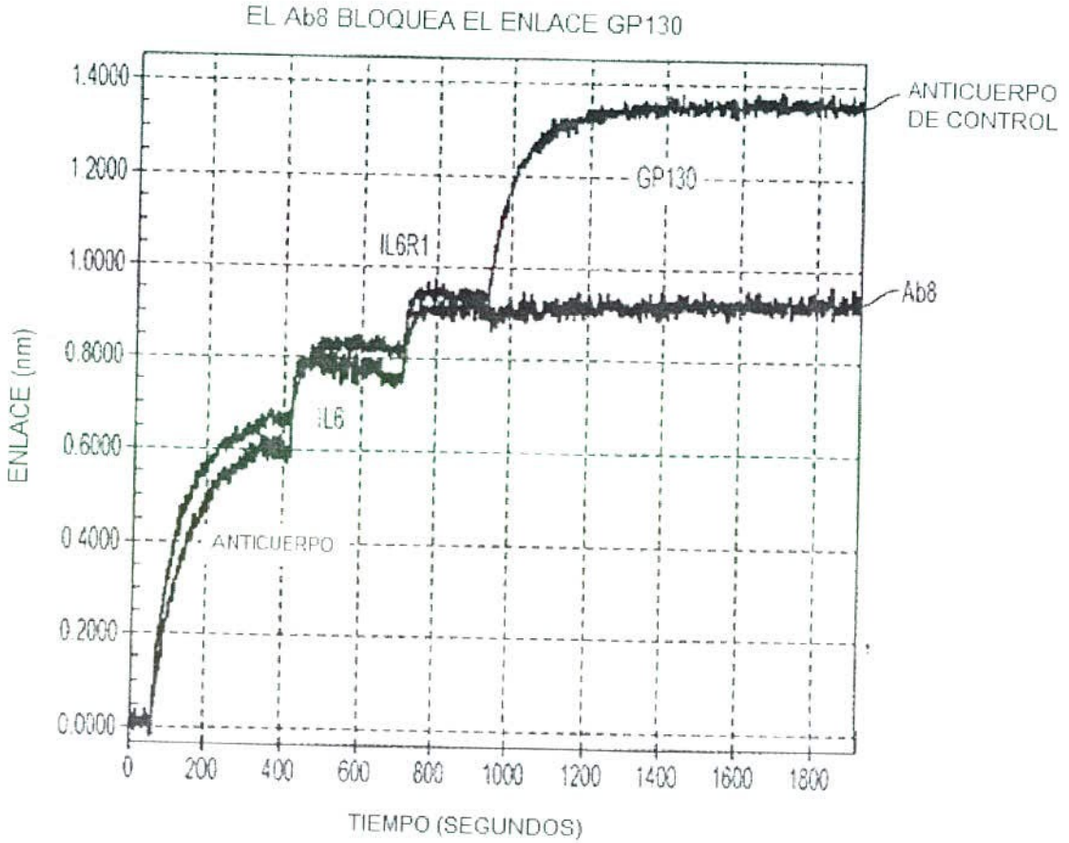

EL Ab3 BLOQUE EL ENLACE GP130
ENLACE (nm)
2.5000
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
TIEMPO (SEGUNDOS)
ANTICUERPO
IL6R1
GP130
Ab3
AMORTIGUADOR
DE CONTROL
GP130
IL6R1
IL6

FIG. 10C



317

320

FIG. 10D

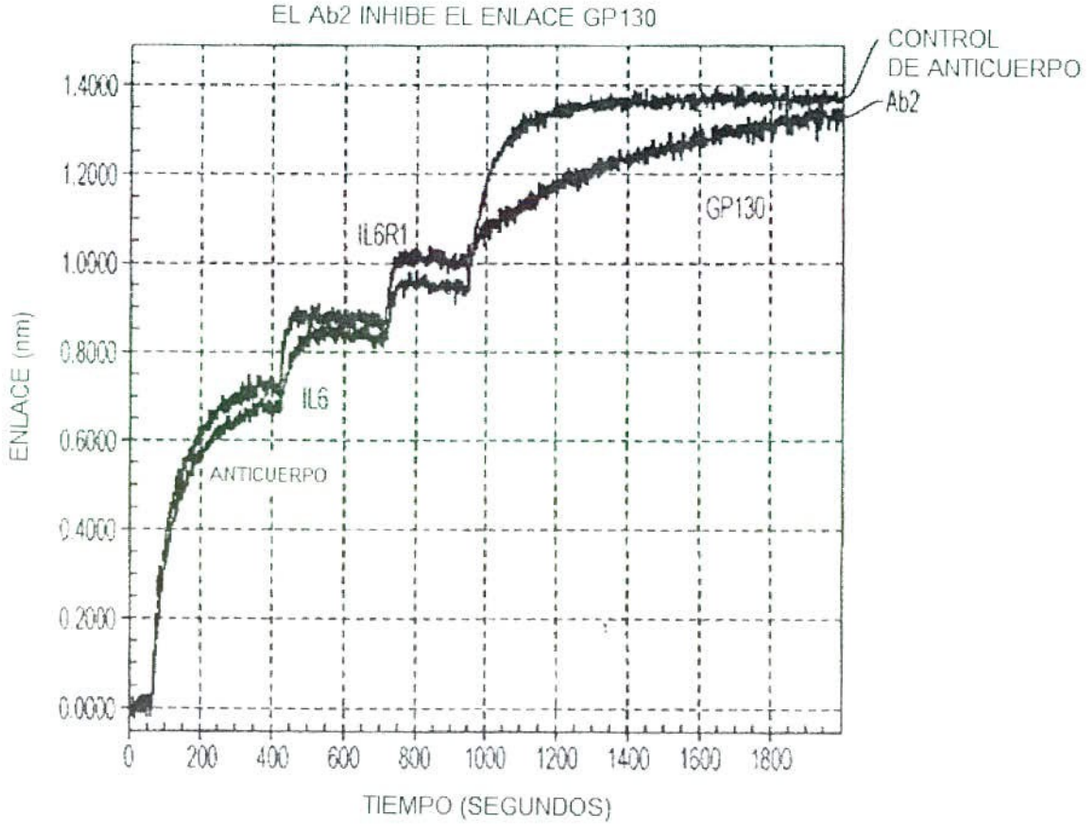
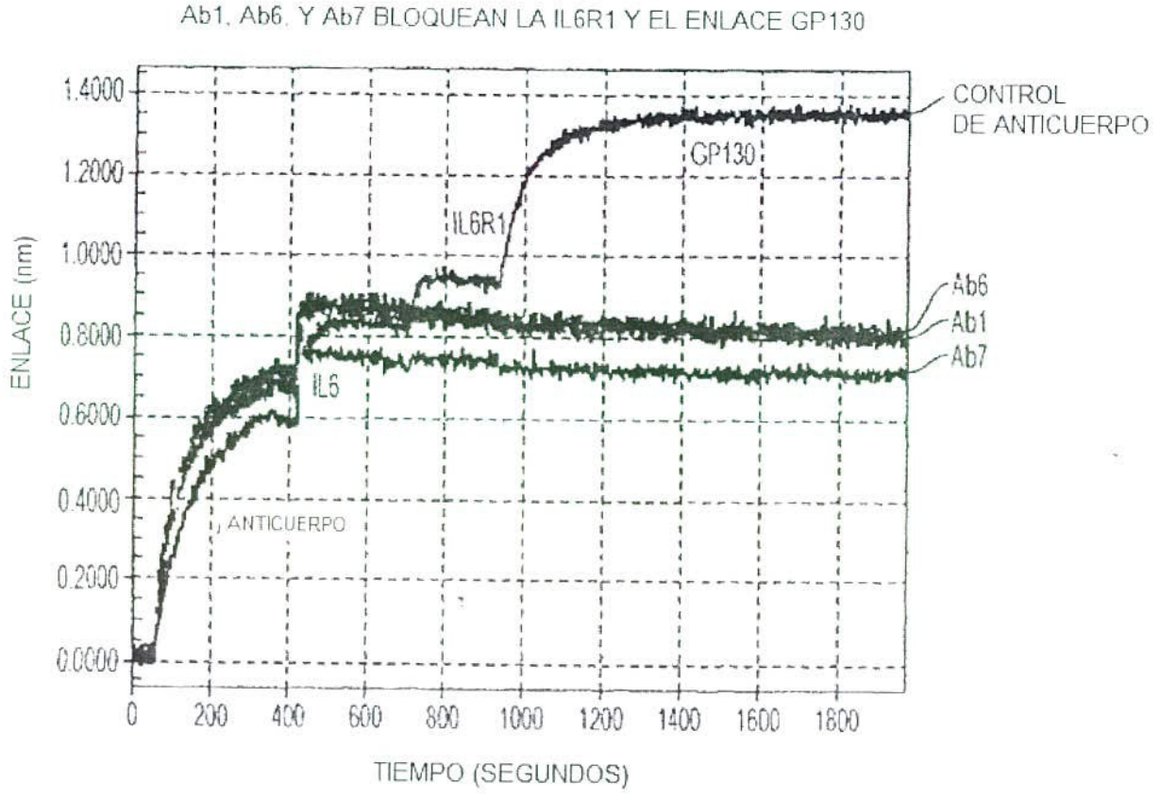

EL Ab2 INHIBE EL ENLACE GP130
CONTROL DE ANTICUERPO
Ab2
GP130
IL6R1
IL6
ANTICUERPO
ENLACE (nm)
1.4000
1.2000
1.0000
0.8000
0.6000
0.4000
0.2000
0.0000
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
TIEMPO (SEGUNDOS)

FIG. 10E



319

322

FIG. 11

ANTICUERPO	LA IL6 BLOQUEA EL ENLACE A R1	LA IL6 BLOQUEA EL ENLACE A GP130	REFERENCIA
Ab1	SI	SI	021051
Ab2	No	PARCIAL	021050
Ab3	No	SI	021030
Ab4	No	SI	021050
Ab6	SI	SI	021051
Ab7	SI	SI	021051
Ab8	No	SI	021051

320

323

FIG. 12

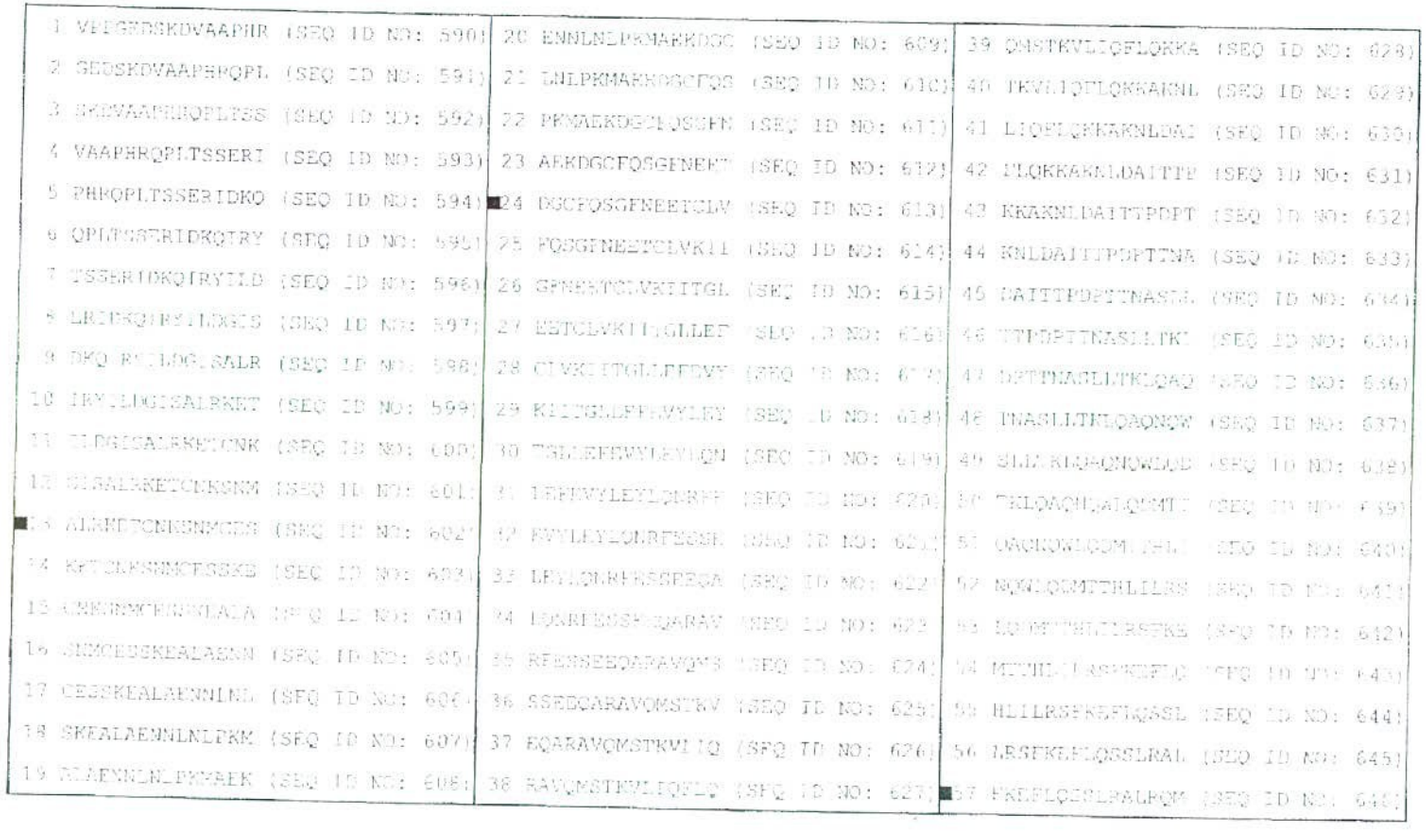
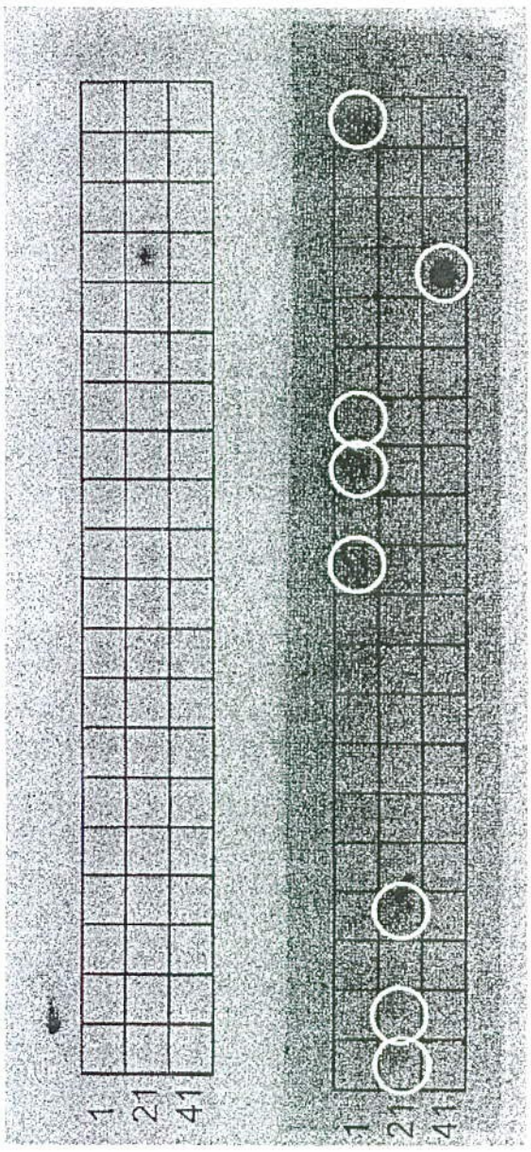
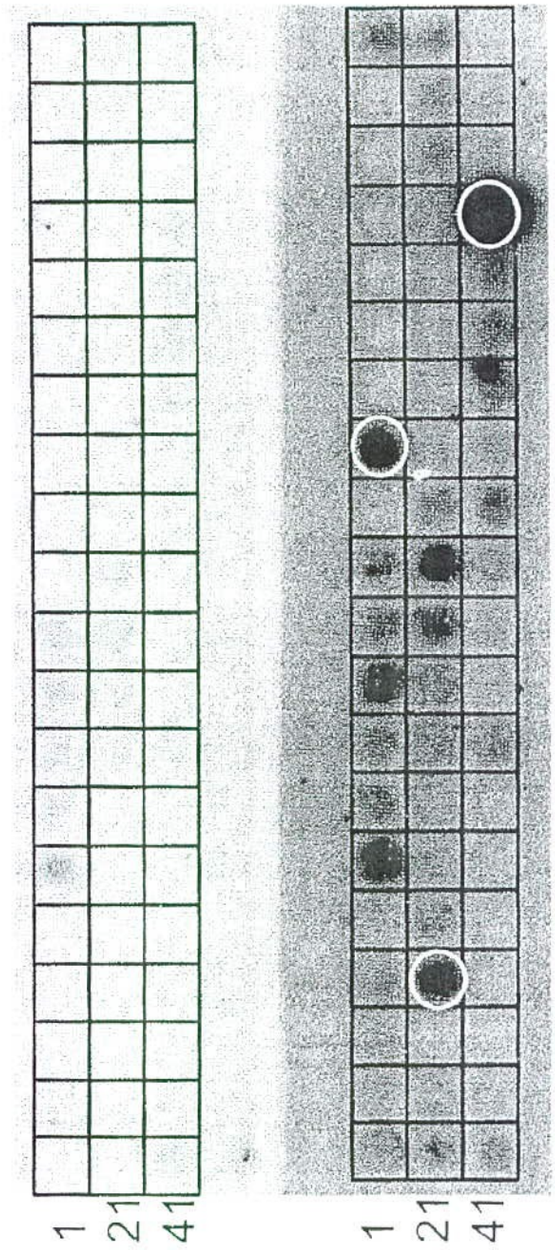


FIG. 13



325

FIG. 14



326

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0018314

Bogotá D.C., Febrero 17 de 2014 - 15:04:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	16982	12/02/2014		4.640.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16983	12/02/2014		2.780.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

==========

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-141956- -00015-0000
Fecha: 2014-03-20 15:03:10 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 327

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-060439- -00000-0000
Fecha: 2014-03-20 15:03:10 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 327

327