

Anticuerpos para IL-17C**Campo de la Invención**

La presente solicitud se refiere a anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que interactúan con IL-17C humana.

5 La invención también se refiere a ácidos nucleicos, vectores y células hospedadoras capaces de expresar dichos anticuerpos o fragmentos de los mismos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos anticuerpos o fragmentos de los mismos y a usos de dichos anticuerpos o

10 fragmentos de los mismos para el tratamiento de enfermedades específicas.

Antecedentes

IL-17C es un homodímero secretado de la familia de proteínas de IL17. *In vitro*, se ha demostrado que IL-17C

15 estimula la liberación de TNF- α e IL-1 β a partir de la línea celular monocítica THP-1 (Li *et al.* (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, 773-8). IL-17C puede inducir la expresión de ARNm de citocinas inflamatorias, tales como IL-1 β , IL-6 e IL-23 en células de exudado peritoneal (PECS)

20 y la línea celular 3T3 (Yamaguchi *et al.* (2007) J. Immunol 179, 7128-36).

Se ha postulado el papel de IL-17C como citocina proinflamatoria relevante para la defensa del hospedador en varios estudios (Chang *et al.* (2011) Immunity 35, 611-621,

25 Song *et al.* (2011) Nature Immunology 12, 12, Ramirez-Carrozzi *et al.* (2011) Nature Immunology 12, 12). También

se mostró recientemente un papel potencial en la progresión de tumores específicos y tejidos cancerosos(Xinyang Song (2014) Immunity 40, 140-152).

Recientemente, en el documento WO 2013/057241, se ha
5 evaluado experimentalmente que la inhibición de IL-17C es una estrategia prometedora para tratar trastornos inflamatorios. Sin embargo, los anticuerpos respectivos usados en el documento WO 2013/057241 fueron anticuerpos subrogados específicos para IL-17C de ratón, pero se
10 demostró que no eran en absoluto reactivos frente a IL-17C humana. Además, ya se han sugerido anticuerpos adicionales que antagonizan a IL-17C (por ejemplo, en el documento WO 1999/060127) pero o son sueros policlonales o son anticuerpos subrogados que se solo se unen específicamente
15 a IL-17C.

Por consiguiente, existe la necesidad de estudiar e identificar anticuerpos que se unen a IL-17C humano para mejorar enfermedades o trastornos relacionados con IL-17C en seres humanos.

20 **Sumario de la Invención**

La presente divulgación proporciona nuevos anticuerpos y fragmentos de anticuerpo. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo divulgados en el presente documento se unen a IL-17C humano y también reaccionan de manera cruzada con
25 IL-17C de mono cinomolgo y de ratón. Además, los anticuerpos divulgados inhiben la unión de IL-17C a su

receptor en todas las especies relevantes - ser humano, ratón y mono cinomolgo - con una concentración CI_{50} de 80 pM o menor. Tal como se divulga y ejemplifica en el presente documento, dichos anticuerpos han demostrado ser
5 eficaces en diversos modelos de ratón *in vivo* para dermatitis atópica y psoriasis.

Por lo tanto, los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo divulgados son superiores en términos de eficacia y proporcionan compuestos adecuados y prometedores
10 para el tratamiento de seres humanos que tienen, por ejemplo, dermatitis atópica o psoriasis.

La presente divulgación proporciona anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se unen a IL-17C humano que tienen regiones CDR de acuerdo con la tabla 1 de la
15 presente memoria descriptiva. La presente divulgación también proporciona anticuerpos o fragmentos de anticuerpo específicos que tienen una región variable de cadena pesada y regiones CDR de cadena ligera variable que comprenden las secuencias de aminoácidos de acuerdo con la tabla 1 de la
20 presente memoria descriptiva.

La presente divulgación también proporciona anticuerpos o fragmentos de anticuerpo específicos que compiten con los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo específicos divulgados en el presente documento. La
25 presente divulgación también proporciona anticuerpos o fragmentos de anticuerpo específicos que se unen al mismo

epítopo que los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo
específicos divulgados en el presente documento.

La presente divulgación también proporciona los
anticuerpos o fragmentos de anticuerpo aislados de la
5 presente divulgación para su uso en medicina.

La presente divulgación también proporciona métodos
para tratar a un sujeto que padece un trastorno, tal como
un trastorno inflamatorio, mediante la administración a
dicho sujeto de una cantidad eficaz de los anticuerpos o
10 fragmentos de anticuerpo de la presente divulgación.
Preferentemente, dicho sujeto es un ser humano.

La presente divulgación también proporciona
composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos
aislados de la presente divulgación y un portador
15 farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación también proporciona ácidos
nucleicos que codifican los anticuerpos o fragmentos de
anticuerpo de la presente divulgación.

La presente divulgación también proporciona vectores
20 que comprenden ácidos nucleicos que codifican los
anticuerpos o los fragmentos de anticuerpo de la presente
divulgación.

La presente divulgación también proporciona una célula
hospedadora que comprenden un vector o los ácidos nucleicos
25 que codifican los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo de
la presente divulgación.

Los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo reivindicados son útiles. Además, los métodos reivindicados para identificar dichos anticuerpos o fragmentos son útiles.

5 La utilización de los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo reivindicados es para alterar la actividad biológica de IL-17C humana. En particular, los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo reivindicados son para uso terapéutico, tal como el tratamiento de trastornos
10 inflamatorios, como por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, inflamación pulmonar, EPOC y/o el tratamiento de la dermatitis atópica (DA), incluyendo DA de moderada a grave.

Breve descripción de los dibujos

15 **Figura 1: El MAB n.º 1 previene de manera dependiente de la dosis el engrosamiento de la oreja inducido por la aplicación tópica de MC903 sobre la piel de la oreja.**

Los datos se expresan como valores medios $\pm$ error estándar de la media (EEM) (n=8 por grupo). La
20 significación estadística frente a MC903+MOR03207 se calculó usando ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunnett: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. (DEX: dexametasona; EtOH: etanol)

Figura 2: El MAB n.º 1 reduce de manera
25 **dependiente de la dosis la inflamación de la oreja inducida por la aplicación tópica de MC903 sobre la piel de la**

oreja.

La inflamación de la oreja se evaluó en el día 5 usando obtención de imágenes *in vivo*. Panel izquierdo: cuantificación de la intensidad de la señal en las orejas.

5 Los puntos de datos individuales (n=8 por grupo) representan la intensidad media de ambas orejas; los datos también se muestran como valores medios (líneas horizontales) $\pm$ EEM. La significación estadística frente a MC903+MOR03207 se calculó usando ANOVA y la prueba de

10 comparación múltiple de Dunnett: * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$. Panel derecho: las imágenes representativas de orejas de ratón de animales de diferentes grupos de tratamiento se tomaron en el dispositivo Bruker In-vivo Xtreme Imager 24h después de la inyección de la sonda

15 Prosense 680. (DEX: dexametasona; EtOH: etanol)

Figura 3: El MAB n.º 1 reduce de manera dependiente de la dosis el engrosamiento de la capa epidérmica y dérmica de la piel inducida por la aplicación tópica de MC903 sobre la piel de la oreja.

20 Los datos se presentan como puntos de datos individuales (n=8 por grupo) y valores medios (líneas horizontales) $\pm$ EEM. La significación estadística frente a MC903+MOR03207 se calculó usando ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunnett: * $p<0.05$; ** $p<0.01$; ***

25 $p<0.001$. Panel izquierdo: datos para grosor epidérmico; Panel derecho: datos para grosor dérmico.

Figura 4: El MAB n.º 1 inhibe de manera dependiente de la dosis el aumento mediado por MC903 en la expresión de TSLP e IL-33 en la oreja y los niveles de TARC en plasma.

5 Los datos se presentan como puntos de datos individuales (n=8 por grupo) y valores medios (líneas horizontales) $\pm$ EEM. La significación estadística frente al grupo de MC903+MOR03207 se calculó usando ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunnett: * $p<0.05$; ** $p<0.01$;
10 *** $p<0.001$. Panel superior izquierdo: datos de expresión de la proteína TSLP en la oreja; Panel inferior izquierdo: datos para la expresión de proteína IL-33 en la oreja; Panel superior derecho: datos para los niveles de proteína TARC en plasma.

15 **Figura 5: La administración terapéutica del MAB n.º 1 reduce de manera dependiente de la dosis el engrosamiento de la oreja inducido por la aplicación tópica de MC903 sobre la piel de la oreja.**

Los datos se expresan como valores medios $\pm$ EEM (n=10
20 por grupo). La significación estadística frente a MC903+MOR03207 se calculó usando ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunnett: * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$. DEX: dexametasona; EtOH: etanol.

Figura 6: La administración terapéutica del MAB
25 **n.º 1 reduce de manera dependiente de la dosis la inflamación de la oreja inducida por la aplicación tópica**

de MC903 sobre la piel de la oreja.

La inflamación de la oreja se evaluó en el día 12 usando obtención de imágenes *in vivo* y se representa gráficamente la intensidad de la señal en las orejas. Los puntos de datos individuales (n=10 por grupo) representan la intensidad media de ambas orejas; los datos también se muestran como valores medios (líneas horizontales) $\pm$ EEM. La significación estadística frente a MC903+MOR03207 se calculó usando ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunnett: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. DEX: dexametasona; EtOH: etanol.

Figura 7: La administración terapéutica del MAB n.º 1 reduce de manera dependiente de la dosis el engrosamiento de la capa epidérmica y dérmica de la piel inducida por la administración tópica de MC903 sobre la piel de la oreja.

Los datos se presentan como puntos de datos individuales (n=10 por grupo) y valores medios (líneas horizontales) $\pm$ EEM. La significación estadística frente a MC903+MOR03207 se calculó usando ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunnett: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. Panel izquierdo: datos para grosor epidérmico; Panel derecho: datos para grosor dérmico. DEX: dexametasona; EtOH: etanol.

Figura 8: La administración terapéutica del MAB n.º 1 reduce de manera dependiente de la dosis la

infiltración dérmica de eosinófilos, linfocitos T y mastocitos.

Los datos se presentan como puntos de datos individuales (n=10 por grupo) y valores medios (líneas horizontales) $\pm$ EEM. La significación estadística frente a MC903+MOR03207 se calculó usando ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunnett: * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$. Panel superior izquierdo: datos para eosinófilos; Panel superior derecho: datos para mastocitos; Panel inferior izquierdo: datos para linfocitos T. DEX: dexametasona; EtOH: etanol.

Figura 9: La administración terapéutica del MAB n.º 1 reduce la expresión de IL-33, IL-4 y S100A9, que seguían aumentadas en el día 16 (11 días después de finalizar la aplicación de MC903).

Los datos se presentan como puntos de datos individuales (n=10 por grupo) y valores medios (líneas horizontales) $\pm$ EEM. La significación estadística frente al grupo de MC903+MOR03207 se calculó usando ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunnett: * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$. Panel superior izquierdo: datos para la expresión de ARNm de S100A9 en la oreja; Panel inferior izquierdo: datos para la expresión de ARNm de IL-4 en la oreja; Panel superior derecho: datos para los niveles de proteína IL-33 en la oreja.

Figura 10: El MAB n.º 1 reduce los signos clínicos

macroscópicos de la inflamación de tipo DA en el modelo de cola escamosa espontánea y crónica

La puntuación clínica de la inflamación cutánea para cada ratón se efectuó al inicio (semana 0) y al final (semana 6) del tratamiento. Los datos son la media $\pm$ DT para cada grupo de tratamiento (n=8 por grupo). La significación estadística frente al grupo tratado con anticuerpo de isotipo se calculó usando ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunnett (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Figura 11: El MAB n.º 1 reduce la inflamación de los párpados de tipo eccematosa en el modelo de cola escamosa espontánea y crónica.

La inflamación de la piel del párpado se puntuó al final del tratamiento (semana 6). Los datos son la media $\pm$ DT para cada grupo de tratamiento (n=8 por grupo). La significación estadística frente al grupo tratado con anticuerpo de isotipo se calculó usando ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunnett (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Descripción detallada de la invención

La divulgación se refiere a una serie de anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que reconocen a IL-17C humana.

Definiciones:

El término "IL-17C" se refiere a una proteína conocida como interleucina 17C.

La IL-17C humana tiene la secuencia de aminoácidos de (UniProt Q9P0M4):

MTLLPGLLFLTWLHTCLAHHDPSLRGHPHSHGTPHCYSAEELPLGQAPPHLLA
RGAKWGQALPVALVSSLEAASHRGRHERPSATTQCPVLRPEEVLEADTHQRSISPWRY
5 RVDTDDEDRYPQKLAF AECLCRGCIDARTGRETAALNSVRLQLSLLVLRRRPCSRDGSG
LPTPGAF AFHTEFIHVPVGCTCVLPRSV (SEQ ID NO: 1)

La IL-17C de ratón tiene la secuencia de aminoácidos de (UniProt Q8K4C5):

MSLLLLGWLPTGMTHQDPPSWGKPRSHRTLRCYSAEELSHGQAPPHLLTRSAR
10 WEQALPVALVASLEATGHRRQHEGPLAGTQCPVLRPEEVLEADTHERSISPWRYRIDT
DENRYPQKLAVA ECLCRGCINAKTGRETAALNSVQLQLSLLVLRRLQPCSRDGTADPTP
GSFAFHTEFIRVPVGCTCVLPRSTQ (SEQ ID NO: 2)

La IL-17C de mono cinomolgo tiene la secuencia de aminoácidos de (XP_005592825.1):

15 MTLLPGLLFLTWLHACLAHQDPFLRGHPHPTHGTTPRCYSAEELPLGQAPPHLLA
RGAKWGQALPVALVSSLEAAGHRRRHDRPSAATQCPVLRPEEVLEADTHQRSISPWRY
RVDTDDEDRYPQKLAF AECLCRGCIDPRTGRETAALNSVRLQLSLLVLRRRPCSRDGSG
LPTPGAF AFHTEFIRVPVGCTCVLPRSV (SEQ ID NO: 3)

El término "IL-17RA" se refiere a una proteína
20 conocida como receptor A de interleucina 17. El IL-17RA humano tiene la secuencia de aminoácidos de (UniProt Q96F46):

MGAARSPPSAVPGPLLGLLLLLLLGV LAPGGASLRLLDHRALVCSQPGLNCTVK
NSTCLDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQ LHF AHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEG
25 AELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPI
DGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPNITVETLEAHQLRVSF TLWNES

THYQILLTSFPHMENHSCFEHMHHPAPRPEEFHQRSNVTTLTLRNLKGCCRHQVQIQP
FFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPIPDYMWPLWVYWFITGISILLVGSVILLIVCM
TWRLAGPGSEKYSDDTKYTDGLPAADLI PPPLKPRKVWIIYSADHPLYVDVVLKFAQF
LLTACGTEVALDLLEEQAISEAGVMTWVGRQKQEMVESNSKIIVLCSRGTRAKWQALL
5 GRGAPVRLRCDHGKPVGDLFTAAMNMILPDFKRPACFGTYVVCYFSEVSCDGDVPDLF
GAAPRYPLMDRFEEVYFRIQDLEMFQPGRMHRVGELSGDNYLRSPGGRQLRAALDRFR
DWQVRCPDWFECEENLYSADDQDAPSLDEEVFEEPLLPPGTGIVKRAPLVREPGSQACL
AIDPLVGEEGGA AVAKLEPHLQPRGQPAPQPLHTLVLAEEGALVA AVEPGPLADGAA
VRLALAGEGEACPLLGSPGAGRNSVLFLPVDPEDSPLGSSTPMASPDLLPEDVREHLE
10 GLMLSLFEQSLSCQAQGGCSRPA MVLTDPHTPYEEEEQRQSVQSDQGYISRSSPQPPEG
LTEMEEEEEEEEQDPGKPALPLSPEDLESRLSLQRQLLFRQLQKNSGWD TMGSESEGPS
A (SEQ ID NO: 4)

El término "IL-17RE" se refiere a una proteína conocida como receptor E de interleucina 17. El IL-17RE
15 humano tiene la secuencia de aminoácidos de (UniProt Q8NFR9):

MGSSRLAALLLP LLLIVIDLSDSAGIGFRHLPHWNTRCPLASHTDDSF TGSSA
YIPCRTWWALFSTKPWCVRVWHCSRCLCQHLLSGGSGLQRGLFHLLVQSKKSSTFKF
YRRHKMPAPAQRKLLPRRHLSEKSHHISIPSPDISHKGLRSKRTQPSDPETWESLPRL
20 DSQRHGGPEFSFDLLPEARAIRVTISSGPEVSVRLCHQWALECEELSSPYDVQKIVSG
GHTVELPYEFLLPCLCIEASYLQEDTVRRKKCPFQSWPEAYGSDFWKSVHFTDYSQHT
QMVMALTLCPLKLEAALCQRHDWHTLCKDLPNATARES DGWYVLEKVDLHPQLCFKF
SFGNSSHVECPHQ TGS LTSWNVSM DTQAQQ LILHFSSRMHATFSAAWSLPGLGQDTLV
PPVYTVSQARGSSPVSLDLIIPFLRPGCCVLVWRSDVQFAWKHLLCPDVS YRHLGLLI
25 LALLALLTLLGVVLALTCRRPQSGPGPARPVLLLHAADSEAQRRLVGALAE LLRAALG
GGRDVIVDLWEGRHVARVGPLPWLWAARTRVAREQGTVLLLW SGADLRPVSGPDPRAA

PLLALLHAAPRPLLLLAYFSRLCAKGDIPPLRALPRYRLLRDLPRLLRALDARPF
ATSWGRLGARQRRQSRLELC SRLERE AARLADLG (SEQ ID NO: 5)

El IL-17RE tiene la secuencia de aminoácidos de
(UniProt Q8BH06):

5 MGSPRLAALLLSLPLLLIGLAVSARVACPCLRSWTSHELLAYRVDKRFAGLQW
GWFPLLVRKSKSPPKFEDYWRHRT PASFQRKLLGSPSLSEESHRI SIPSSAISHRGQR
TKRAQPSAAEGREHLPEAGSQKCGGPEFSFDLLPEVQAVRV TIPAGPKASVRLCYQWA
LECEDLSSPFD TQKIVSGGHTVDLPYEFLLPCMCIEASYLQEDTVRRKKCPFQSWPEA
YGSDFWQSIRFTDYSQHNQMMALTLRCPLKLEASLCWRQDPLTPCETLPNATAQESE
10 GWYILENVDLHPQLCFKFSFENSSHVECPHQSGSLPSWTVSMDTQAQQLTLHFSSRTY
ATFSAAWSDPGLGPDTPMPPVYSISQTQGSVPVTLDLIIPFLRQENCILVWRSDVHFA
WKHVLCPDVSHRHLGLLILALLALTALVGVLVLLGRLLPGSGRTRPVLLLHAADSE
AQRRLVGALAE LLRTALGGGRDVIVDLWEGTHVARIGPLPWLWAARERVAREQGT VLL
LWNCAGPSTACSGDPQAASLR TLLCAAPRPLLLAYFSRLCAKGDIPRPLRALPRYRL
15 RDLPRLLRALDAQPATLASSWSHLGAKRCLKNRLEQCHLLELEAAKDDYQGSTNSPCG
FSCL (SEQ ID NO: 6)

Las expresiones "antagonista de IL-17C" y "un
antagonista de IL-17C" se usan de manera indistinta en el
presente documento y se refieren a cualquier molécula que
20 inhiba la actividad o función de la IL-17C. La expresión
"antagonista de IL-17C" incluye, pero sin limitación,
anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se unen
específicamente a IL-17C. Preferentemente, un antagonista
de IL-17C en la presente divulgación es un anticuerpo
25 específico para IL-17C humana. Dicho anticuerpo puede ser
de cualquier tipo, tal como un anticuerpo murino, de rata,

quimérico, humanizado o humano.

El término "anticuerpo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una proteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, que interactúa con un antígeno. Cada cadena pesada está formada por una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está formada por tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está formada por una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está formada por un dominio, CL. Las regiones VH y VL pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que se encuentran más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada VH y VL está formada por tres CDR y cuatro FR dispuestas de extremo a amino a extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a tejidos o factores del hospedador, incluyendo diversas células del sistema inmunitario (por

ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema de complemento clásico. El término "anticuerpo" incluye, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos camelizados y anticuerpo quiméricos. Los anticuerpos pueden ser de cualquier isotipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) o subclase. Las cadenas tanto ligeras como pesadas se subdividen en regiones de homología estructural y funcional.

La expresión "fragmento de anticuerpo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una o más porciones de un anticuerpo que conservan la capacidad para interactuar de manera específica con un antígeno (por ejemplo, por unión, impedancia estérica, estabilización de la distribución espacial). Algunos ejemplos de fragmentos de unión incluyen, pero sin limitación, un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; un fragmento F(ab)2, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; un fragmento Fd, que consiste en los dominios VH y CH1; un fragmento Fv, que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo; un fragmento dAb (Ward *et al.*, (1989) Nature 341:544-546), que consiste en un dominio VH; y una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada. Además,

aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, pueden unirse usando métodos recombinantes, por medio de un enlazador sintético que permite formarlos como una sola cadena de proteína en la que las regiones VL y VH se emparejan para formar moléculas monovalentes (lo que se conoce como Fv monocatenario (scFv); véase, por ejemplo, Bird *et al.*, (1988) Science 242:423-426; y Huston *et al.*, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883). Se pretende que dichos anticuerpos monocatenarios estén abarcados dentro del término "fragmento de anticuerpo". Estos fragmentos de anticuerpo se obtienen usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia y se identifica la utilidad de los fragmentos del mismo modo que los anticuerpos intactos. También pueden incorporarse fragmentos de anticuerpo en anticuerpos de un solo dominio, maxibodies, minibodies, intrabodies, diabodies, triabodies, tetrabodies, v-NAR y bis-scFv (véase, por ejemplo, Hollinger y Hudson, (2005) Nature Biotechnology 23:1126-1136). Los fragmentos de anticuerpo pueden injertarse en armazones a base de polipéptidos, tales como fibronectina de tipo III (Fn3) (véase la Patente de los Estados Unidos n.º 6,703,199, que describe monobodies de polipéptido de fibronectina). Los fragmentos de anticuerpo pueden incorporarse en moléculas monocatenarias que comprenden un par de segmentos Fv en tándem (VH-CH1-VH-CH1) que, junto

con polipéptidos de cadena ligera complementarios, forman un par de sitios de unión a antígeno (Zapata *et al.*, (1995) *Protein Eng.* 8:1057-1062; y Patente de los Estados Unidos n.º 5,641,870).

5 Un "anticuerpo humano" o un "fragmento de anticuerpo humano", tal como se usa en el presente documento, incluye anticuerpos y fragmentos de anticuerpo que tienen regiones variables en las que las regiones tanto marco como CDR proceden de secuencias de origen humano. Además, en caso de
10 que el anticuerpo contenga una región constante, la región constante también procede de dichas secuencias. De origen humano incluye, por ejemplo, secuencias de línea germinal humana o versiones mutadas de secuencias de línea germinal humana o anticuerpos que contienen secuencias marco
15 consenso procedentes del análisis de secuencias marco humanas, por ejemplo, como se describe en Knappik *et al.*, (2000) *J Mol Biol* 296:57-86).

 Las estructuras y ubicaciones de los dominios variables de inmunoglobulina, por ejemplo, las CDR, pueden
20 definirse usando esquemas de numeración bien conocidos, por ejemplo, el esquema de numeración de Kabat, el esquema de numeración de Chothia o una combinación de Kabat y Chothia (véase, por ejemplo, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services
25 (1991), eds. Kabat *et al.*; Lazikani *et al.*, (1997) *J. Mol. Bio.* 273:927-948); Kabat *et al.*, (1991) *Sequences of*

Proteins of Immunological Interest, 5^a ed., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services; Chothia *et al.*, (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia *et al.*, (1989) Nature 342:877-883; y Al-Lazikani *et al.*,
5 (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948.

Un "anticuerpo humanizado" o un "fragmento de anticuerpo humanizado" se define en el presente documento como una molécula de anticuerpo que tiene regiones constantes de anticuerpo procedentes de secuencias de
10 origen humano y las regiones variables de anticuerpo o partes de las mismas o solo las CDR proceden de otra especie. Por ejemplo, un anticuerpo humanizado puede tener injertadas las CDR, en donde las CDR del dominio variable son de origen no humano, mientras que una o más regiones
15 marco del dominio variable son de origen humano y el dominio constante (en caso de haberlo) es de origen humano.

La expresión "anticuerpo quimérico" o "fragmento de anticuerpo quimérico" se define en el presente documento como una molécula de anticuerpo que tiene regiones
20 constantes de anticuerpo procedentes de o correspondientes a secuencias encontradas en una especie y regiones variables de anticuerpo procedentes de otra especie. Preferentemente, las regiones constantes de anticuerpo proceden o corresponden a secuencias halladas en seres
25 humanos y las regiones variables del anticuerpo (por ejemplo, regiones VH, VL, CDR o FR) proceden de secuencias

halladas en un animal no humano, por ejemplo, un ratón, rata, conejo o hámster.

El término "aislado" se refiere a un compuesto que puede ser, por ejemplo, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que se encuentra sustancialmente libre de otros anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que tienen diferentes especificidades antigénicas. Además, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o químicos. Por lo tanto, en algunos aspectos, los anticuerpos proporcionados son anticuerpos aislados que se han separado de anticuerpos con una especificidad diferente. Un anticuerpo aislado puede ser un anticuerpo monoclonal. Un anticuerpo aislado puede ser un anticuerpo monoclonal recombinante. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a un epítipo, isoforma o variante de una diana puede tener, sin embargo, reactividad cruzada con otros antígenos relacionados, por ejemplo, de otras especies (por ejemplo, homólogos de especie).

La expresión "anticuerpo recombinante", tal como se usa en el presente documento, incluye todos los anticuerpos que se preparan, expresa, crean o secretan por medios que no existen en la naturaleza. Por ejemplo, anticuerpos aislados de una célula hospedadora transformada para expresar el anticuerpo, anticuerpos seleccionados y aislados de una biblioteca de anticuerpos humana

recombinante, combinatoria y anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el corte y empalme de la totalidad o parte de un gen de inmunoglobulina humano, secuencias para otras
5 secuencias de ADN o anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico o transcromosómico para genes de inmunoglobulina humanos o un hibridoma preparado a partir de los mismos. Preferentemente, dichos anticuerpos recombinantes tienen regiones variables en las
10 que las regiones marco y CDR proceden de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humanas. En ciertas realizaciones, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes pueden someterse a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig
15 humanas, mutagénesis somática *in vivo*) y por lo tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque procedan y estén relacionadas con las secuencias de VH y VL de línea germinal humana, pueden no existir de manera
20 natural en el repertorio de línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*. Un anticuerpo recombinante puede ser un anticuerpo monoclonal. En una realización, los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo divulgados en el presente documento se aíslan de la biblioteca de anticuerpos
25 Ylanthia®, tal como se divulga en el documento US 13/321,564 o el documento US 13/299,367, incorporándose

ambos al presente documento por referencia.

La expresión "anticuerpo monoclonal", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una preparación de moléculas de anticuerpo con una sola composición molecular.

5 Una composición de anticuerpo monoclonal muestra un sitio de unión único que tiene una especificidad y afinidad de unión únicas para epítomos particulares.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "se une específicamente a", es "específico para" o
10 "reconoce específicamente" o similares se refiere a interacciones medibles y reproducibles, tales como la unión entre una diana y un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, que son determinantes de la presencia de la diana en presencia de una población heterogénea de moléculas,
15 incluyendo moléculas biológicas. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une específicamente a una diana (que puede ser un antígeno o un epítomo de un antígeno) es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a esta diana con mayor afinidad, avidez, más fácilmente
20 y/o con una mayor duración que con la que se une a otras dianas. En ciertas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une específicamente a un epítomo en una proteína que se encuentra conservado entre la proteína de diferentes especies. En otra realización, la unión
25 específica puede incluir, pero no requiere una unión exclusiva. Los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo

divulgados en el presente documento se unen específicamente a IL-17C humana. Preferentemente, los anticuerpos divulgados o los fragmentos de anticuerpo específicos para IL-17C humana se unen específicamente a IL-17C de otra especie, tal como IL-17C de ratón, rata, mono rhesus y/o mono cinomolgo. Aún más preferentemente, los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo divulgados en el presente documento son específicos para IL-17C humana, IL-17C de mono cinomolgo e IL-17C de ratón. Se conocen bien en la técnica métodos para determinar si dos moléculas se unen específicamente e incluyen, por ejemplo, un ensayo ELISA convencional. La puntuación puede llevarse a cabo mediante revelado de color convencional (por ejemplo, anticuerpo secundario con peroxidasa de rábano picante y tetrametil bencidina con peróxido de hidrógeno). En ciertos pocillos, la reacción se puntúa mediante la densidad óptica, por ejemplo, a 450 nm. Un fondo típico (=reacción negativa) puede ser 0.1 DO; una reacción positiva típica puede ser 1 DO. Esto significa que la diferencia positiva/negativa puede ser de más de 5 veces. Típicamente, la determinación de la especificidad de unión se lleva a cabo usando no solo un antígeno de referencia, sino un conjunto de aproximadamente tres a cinco antígenos no relacionados, tales como leche en polvo, BSA, transferrina o similares.

El término "avidez" se usa para describir la fuerza combinada de múltiples interacciones de enlace entre

proteínas. La avides es distinta de la afinidad, que describe la fuerza de un solo enlace. Como tal, la avides es la fuerza sinérgica combinada de las afinidades de enlace (afinidad funcional) en lugar de la suma de enlaces.

5 Con los anticuerpos de la presente divulgación, ambos sitios de unión a antígeno de los pares VH/VL interactúan simultáneamente con IL-17C. Aunque cada interacción de unión individual puede romperse fácilmente (dependiendo de la afinidad relativa), ya que hay presencia de muchas
10 interacciones de unión al mismo tiempo, la desunión transitoria de un solo sitio no permite a la molécula difundirse y es probable que la unión de ese sitio vuelva a instaurarse. El efecto general es una fuerte unión sinérgica del antígeno al anticuerpo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "afinidad" se refiere a la fuerza de interacción entre el polipéptido y su diana en un solo sitio. Dentro de cada sitio, la región de unión del polipéptido interactúa mediante fuerzas no covalentes débiles con su diana en
20 numerosos sitios; cuantas más interacciones, más fuerte será la afinidad.

El término " K_D ", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la constante de disociación, que se obtiene a partir de la relación de K_d a K_a (es decir, K_d/K_a)
25 y se expresa como una concentración molar (M). Los valores de K_D para los restos de unión a antígeno tales como, por

ejemplo, anticuerpos monoclonales, puede determinarse usando métodos bien establecidos en la técnica. Los métodos para determinar la K_D de un resto de unión a antígeno, tal como, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, son SET
5 (titulación en equilibrio soluble) o resonancia de plasmón superficial usando un sistema biosensor, tal como un sistema Biacore®. En la presente divulgación, un anticuerpo específico para IL-17C tiene normalmente una constante de velocidad de disociación (K_D) (k_{off}/k_{on}) de menos de $5 \times 10^{-2}M$,
10 menos de $10^{-2}M$, menos de $5 \times 10^{-3}M$, menos de $10^{-3}M$, menos de $5 \times 10^{-4}M$, menos de $10^{-4}M$, menos de $5 \times 10^{-5}M$, menos de $10^{-5}M$, menos de $5 \times 10^{-6}M$, menos de $10^{-6}M$, menos de $5 \times 10^{-7}M$, menos de $10^{-7}M$, menos de $5 \times 10^{-8}M$, menos de $10^{-8}M$, menos de $5 \times 10^{-9}M$, menos de $10^{-9}M$, menos de $5 \times 10^{-10}M$, menos de $10^{-10}M$, menos de
15 $5 \times 10^{-11}M$, menos de $10^{-11}M$, menos de $5 \times 10^{-12}M$, menos de $10^{-12}M$, menos de $5 \times 10^{-13}M$, menos de $10^{-13}M$, menos de $5 \times 10^{-14}M$, menos de $10^{-14}M$, menos de $5 \times 10^{-15}M$ o menos de $10^{-15}M$ o menor.

"Compite de manera cruzada" significa la capacidad de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo u otros restos de
20 unión a antígeno para interferir con la unión de otros anticuerpos, fragmentos de anticuerpo o restos de unión a antígeno a un antígeno específico en un ensayo de unión competitiva convencional. La capacidad o el grado con el que un anticuerpo, fragmento de anticuerpo u otros restos
25 de unión a antígeno son capaces de interferir con la unión de otro anticuerpo, fragmento de anticuerpo o restos de

unión a antígeno a un antígeno específico y por lo tanto, si puede decirse que compite de manera cruzada de acuerdo con la invención, puede determinarse usando ensayos de unión competitiva convencionales. Un ensayo adecuado
5 implica el uso de la tecnología Biacore (por ejemplo, usando el instrumento Biacore 3000 (Biacore, Uppsala, Suecia)), que puede medir el grado de las interacciones usando la tecnología de resonancia de plasmón superficial. Otro ensayo para medir la competición cruzada usa una
10 estrategia basada en ELISA. En la Solicitud de Patente Internacional n.º WO 2003/48731 se describe un proceso de alto rendimiento para la "agrupación de epítomos" de anticuerpo basándose en su competición cruzada. Hay presencia de competición cruzada en caso de que el
15 anticuerpo o el fragmento de anticuerpo que se esté investigando reduzca la unión de uno de los anticuerpos descritos en la tabla 1 a IL-17C en un 60% o más, específicamente, en un 70% o más y más específicamente, en un 80% o más y en caso de que uno de los anticuerpos
20 descritos en la tabla 1 reduzca la unión de dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo a IL-17C en un 60% o más, específicamente en un 70% o más y más específicamente, en un 80% o más.

El término "epítomo" incluye cualquier región proteica
25 que sea reconocida de manera específica por un anticuerpo o fragmento del mismo o un receptor de linfocitos T o que

interactúe de otro modo con una molécula. En general, los epítopos son agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas, tales como aminoácidos o carbohidratos o cadenas laterales de azúcar y generalmente, pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Como apreciará un experto en la materia, un epítipo puede ser prácticamente cualquier cosa a la que pueda unirse específicamente un anticuerpo.

10 "Se une al mismo epítipo que" significa la capacidad de un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo u otro resto de unión a antígeno para unirse a un antígeno específico y la unión al mismo epítipo que el anticuerpo ejemplificado cuando se usa la misma técnica de mapeo de epítopos para
15 comparar los anticuerpos. Los epítopos del anticuerpo ejemplificado y otros anticuerpos pueden determinarse usando técnicas de mapeo de epítopos. Se conocen bien en la materia técnicas para el mapeo de epítopos. Por ejemplo, los epítopos conformacionales se identifican fácilmente
20 determinando la conformación espacial de aminoácidos, tal como, por ejemplo, mediante intercambio de hidrógeno/deuterio, cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear bidimensional.

Las composiciones de la presente divulgación pueden
25 usarse para aplicaciones terapéuticas o profilácticas. Por lo tanto, la presente divulgación incluye una composición

farmacéutica que contiene un anticuerpo (o un fragmento de anticuerpo funcional) tal como se divulga en el presente documento y un vehículo o un excipiente para el mismo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto relacionado, la
5 presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno inflamatorio. Dicho método contiene las etapas de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que contiene un anticuerpo (o un fragmento de anticuerpo funcional) como se describe o
10 contempla en el presente documento.

La presente divulgación proporciona métodos terapéuticos que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo contra IL-17C como se ha divulgado a un sujeto que necesite dicho
15 tratamiento. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un anticuerpo contra IL-17C necesaria para provoca la respuesta biológica deseada. De acuerdo con la presente invención, la cantidad
20 terapéutica eficaz es la cantidad de un anticuerpo contra IL-17C necesaria para tratar y/o prevenir una enfermedad.

"Sujeto" o "especie", tal como se usa en este contexto, se refiere a cualquier mamífero, incluyendo roedores, tales como ratón o rata y primates, tales como
25 mono cinomolgo (*Macaca fascicularis*) mono rhesus (*macaca mulata*) o seres humanos (*Homo sapiens*). Preferentemente, el

sujeto es un primate, más preferentemente, un ser humano.

Realizaciones:

En una realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para
5 IL-17C, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende

(a) una región HCDR1 que comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, una región HCDR2
que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8,
10 una región HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos
de SEQ ID NO: 9, una región LCDR1 que comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una región LCDR2
que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14
y una región LCDR3 que comprende la secuencia de
15 aminoácidos de SEQ ID NO: 15 o

(b) una región HCDR1 que comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, una región HCDR2
que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21,
una región HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos
20 de SEQ ID NO: 22, una región LCDR1 que comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, una región LCDR2
que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27
y una región LCDR3 que comprende la secuencia de
aminoácidos de SEQ ID NO: 28.

25 En una realización, la presente divulgación se refiere
a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para

IL-17C, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 7, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 8, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 9, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 20, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 21, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 22, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende

(a) una región HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, una región HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, una región HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, una región LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una región LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y una región LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 o

(b) una región HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, una región HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24,

una región HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, una región LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, una región LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27
5 y una región LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho anticuerpo o
10 fragmento de anticuerpo comprende

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 10, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 11, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 12, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

15 la región HCDR1 de SEQ ID NO: 23, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 24, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 25, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28.

En una realización, la presente divulgación se refiere
20 a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende

(a) una región HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, una región HCDR2 que comprende
25 la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, una región HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 9, una región LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una región LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y una región LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 o

(b) una región HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, una región HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, una región HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, una región LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, una región LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y una región LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 o

(c) una región HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, una región HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, una región HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22, una región LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, una región LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una región LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.

(d) una región HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, una región HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24, una

región HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, una región LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, una región LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y
5 una región LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo
10 comprende

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 7, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 8, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 9, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

15 la región HCDR1 de SEQ ID NO: 10, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 11, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 12, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 20, la región HCDR2 de
20 SEQ ID NO: 21, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 22, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 23, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 24, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 25, la región
25 LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28.

En otra realización de la presente divulgación, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une específicamente a IL-17C humana.

En otra realización de la presente divulgación, el
5 anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal.

En otra realización de la presente divulgación, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo humano, humanizado o quimérico o un fragmento de
10 anticuerpo. En otra realización de la presente divulgación, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es de isotipo IgG. En otra realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es IgG1.

En una realización, la presente divulgación se refiere
15 a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 7, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 8, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 9, la región
20 LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 y además comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 17 o una cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 10, la región HCDR2 de
25 SEQ ID NO: 11, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 12, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y

la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 y además comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 17 o una cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 20, la región HCDR2 de
5 SEQ ID NO: 21, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 22, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28 y además comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 30 o una cadena ligera de SEQ ID NO: 29 o

10 la región HCDR1 de SEQ ID NO: 23, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 24, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 25, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28 y además comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 30 o una cadena ligera de SEQ
15 ID NO: 29.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 17 y una cadena
20 ligera de SEQ ID NO: 16.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 30 y una cadena
25 ligera de SEQ ID NO: 29.

En una realización adicional, la presente divulgación

se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 42.

5 En una realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 56 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 55.

10 En otra realización de la presente divulgación, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado.

 En otra realización de la presente divulgación, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo o
15 fragmento de anticuerpo recombinante.

 En una realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección asociado con la presencia no deseada de IL-17C.

20 En una realización, la presente divulgación se refiere a una composición de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico o una pluralidad de secuencias de ácido nucleico que codifican un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho
25 anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende

 la región HCDR1 de SEQ ID NO: 7, la región HCDR2 de

SEQ ID NO: 8, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 9, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 10, la región HCDR2 de
5 SEQ ID NO: 11, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 12, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 20, la región HCDR2 de
SEQ ID NO: 21, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 22, la región
10 LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 23, la región HCDR2 de
SEQ ID NO: 24, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 25, la región
LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y
15 la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a una composición de vector que comprende un vector o una pluralidad de vectores que comprende la secuencia de ácido nucleico o una pluralidad de secuencias de ácido
20 nucleico que codifica un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo como se divulga en la tabla 1.

En una realización, la presente divulgación se refiere a una célula que comprende una composición de vector que comprende un vector o una pluralidad de vectores que
25 comprende la secuencia de ácido nucleico o una pluralidad de secuencias de ácido nucleico que codifica un anticuerpo

o un fragmento de anticuerpo como se divulga en la tabla 1.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo como se divulga en la
5 tabla 1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C bloquea la unión de IL-17C al receptor de IL-17C. En una realización adicional,
10 dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C bloquea la unión de IL-17C al receptor de IL-17C, en donde dicho receptor es IL17RE. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho
15 anticuerpo o fragmento de anticuerpo bloquea la unión de IL-17C a IL17RE. En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende la región HCDR1 de la SEQ ID NO: 7, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 8, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 9, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la
20 región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 10, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 11, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 12, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y
25 la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 20, la región HCDR2 de

SEQ ID NO: 21, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 22, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 23, la región HCDR2 de
5 SEQ ID NO: 24, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 25, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28.

En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 17 y
10 una cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o una cadena pesada de SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 29 o una cadena pesada y una cadena ligera que tiene al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad respecto de la cadena pesada de
15 SEQ ID NO: 17 o 30 y respecto de la cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o 29.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C, en donde dicho anticuerpo o
20 fragmento de anticuerpo bivalente se une a un homodímero de IL-17C y forma un complejo que consiste en dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo y un homodímero de IL-17C y en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo bloquea la unión de IL-17C a IL17RE.

25 En determinadas realizaciones, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C bloquea la

unión de IL-17C a uno o más receptores de IL-17C. En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende la región HCDR1 de la SEQ ID NO: 7, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 8, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 9, la
5 región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 10, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 11, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 12, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y
10 la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 20, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 21, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 22, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28 o

15 la región HCDR1 de SEQ ID NO: 23, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 24, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 25, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28.

En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de
20 anticuerpo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o una cadena pesada de SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 29 o una cadena pesada y una cadena ligera que tiene al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o al
25 menos un 95% de identidad respecto de la cadena pesada de SEQ ID NO: 17 o 30 y respecto de la cadena ligera de SEQ ID

NO: 16 o 29.

En realizaciones alternativas, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para el receptor de IL-17C bloquea la unión de IL-17C a receptores de IL-17C, en donde los receptores de IL-17C incluyen IL17RE e IL17RA. En realizaciones alternativas, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para el receptor de IL-17C bloquea la unión de IL-17C a IL17RE e IL17RA. En ciertas realizaciones, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C bloquea la unión de IL-17C a IL17RE con una concentración CI_{50} de menos de 100nM, 90nM, 80nM, 70nM, 60nM, 50nM, 40nM, 30nM, 20nM, 10nM, 9nM, 8nM, 7nM, 6nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, 1nM, 100pM, 90pM, 80pM, 70pM, 60pM, 50pM, 40pM, 30pM, 20pM, 10pM, 9pM, 8pM, 7pM, 6pM, 5pM, 4pM, 3pM, 2pM o 1pM. En ciertos aspectos, la concentración CI_{50} puede determinarse mediante ELISA; SET, FACS o MSD (Meso Scale Discovery). En otro aspecto, puede determinarse la concentración CI_{50} mediante el método descrito en el presente documento en el ejemplo 3. En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o una cadena pesada de SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 29 o una cadena pesada y una cadena ligera que tiene al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad respecto de la cadena pesada de SEQ ID NO: 17 o

30 y respecto de la cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o 29.

En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado es específico para IL-17C humana. En una realización alternativa, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado específico para IL-17C tiene reactividad cruzada con IL-17C de otra especie, tal como IL-17C de ratón, rata, nono rhesus y/o mono cinomolgo. En otra realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es específico para IL-17C humana, IL-17C de mono cinomolgo e IL-17C de ratón. En una realización adicional, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es específico para IL-17C humana, IL-17C de mono cinomolgo e IL-17C de ratón. En otra realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es específico para IL-17C humana, IL-17C de mono cinomolgo e IL-17C de ratón, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 7, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 8, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 9, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 10, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 11, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 12, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 20, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 21, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 22, la región

LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 23, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 24, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 25, la región
5 LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28. En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o una cadena pesada de SEQ ID NO: 30 y una cadena
10 ligera de SEQ ID NO: 29 o una cadena pesada y una cadena ligera que tiene al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad respecto de la cadena pesada de SEQ ID NO: 17 o 30 y respecto de la cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o 29.

15 En otra realización más, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado se une específicamente a IL-17C humana, IL-17C de mono cinomolgo e IL-17C de ratón y bloquea la unión de IL-17C humana, IL-17C de mono cinomolgo e IL-17C de ratón a su receptor específico, IL17RE, con una
20 concentración CI_{50} de menos de 100nM, 90nM, 80nM, 70nM, 60nM, 50nM, 40nM, 30nM, 20nM, 10nM, 9nM, 8nM, 7nM, 6nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, 1nM, 100pM, 90pM, 80pM, 70pM, 60pM, 50pM, 40pM, 30pM, 20pM, 10pM, 9pM, 8pM, 7pM, 6pM, 5pM, 4pM, 3pM, 2pM o 1pM. En otro aspecto, dicho anticuerpo se
25 encuentra en formato IgG1. En otra realización, dicha concentración CI_{50} se determina en un ensayo de inhibición

de receptor, como se describe en el presente documento en el ejemplo 3.

En otra realización más, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado se une específicamente a IL-17C humana y bloquea la unión de IL-17C humana a IL17RE humano con una concentración CI_{50} de menos de 100nM, 90nM, 80nM, 70nM, 60nM, 50nM, 40nM, 30nM, 20nM, 10nM, 9nM, 8nM, 7nM, 6nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, 1nM, 100pM, 90pM, 80pM, 70pM, 60pM, 50pM, 40pM, 30pM, 20pM, 10pM, 9pM, 8pM, 7pM, 6pM, 5pM, 4pM, 3pM, 2pM o 1pM. En otro aspecto, dicho anticuerpo se encuentra en formato IgG1. En otras realizaciones, dicha concentración CI_{50} se determina en un ensayo de inhibición de receptor, como se describe en el presente documento en el ejemplo 3.

En otra realización más, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado se une específicamente a IL-17C de mono cinomolgo y bloquea la unión de IL-17C de mono cinomolgo a IL17RE de mono cinomolgo con una concentración CI_{50} de menos de 100nM, 90nM, 80nM, 70nM, 60nM, 50nM, 40nM, 30nM, 20nM, 10nM, 9nM, 8nM, 7nM, 6nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, 1nM, 100pM, 90pM, 80pM, 70pM, 60pM, 50pM, 40pM, 30pM, 20pM, 10pM, 9pM, 8pM, 7pM, 6pM, 5pM, 4pM, 3pM, 2pM o 1pM. En otro aspecto, dicho anticuerpo se encuentra en formato IgG1. En otras realizaciones, dicha concentración CI_{50} se determina en un ensayo de inhibición de receptor, como se describe en el presente documento en el ejemplo 3.

En otra realización más, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado se une específicamente a IL-17C humana, IL-17C de mono cinomolgo e IL-17C de ratón y bloquea la unión de IL-17C humana, IL-17C de mono cinomolgo e IL-17C de ratón a IL17RE humano, IL17RE de mono cinomolgo e IL17RE de ratón, respectivamente, cada uno con una concentración CI_{50} de menos de 100nM, 90nM, 80nM, 70nM, 60nM, 50nM, 40nM, 30nM, 20nM, 10nM, 9nM, 8nM, 7nM, 6nM, 5nM, 4nM, 3nM, 2nM, 1nM, 100pM, 90pM, 80pM, 70pM, 60pM, 50pM, 40pM, 30pM, 20pM, 10pM, 9pM, 8pM, 7pM, 6pM, 5pM, 4pM, 3pM, 2pM o 1pM. En una realización preferida, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 7, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 8, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 9, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 10, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 11, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 12, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 20, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 21, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 22, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 23, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 24, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 25, la región

LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28. En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o una cadena pesada de SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 29 o una cadena pesada y una cadena ligera que tiene al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad respecto de la cadena pesada de SEQ ID NO: 17 o 30 y respecto de la cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o 29. En otro aspecto, dicho anticuerpo se encuentra en formato IgG1. En otras realizaciones, dicha concentración CI_{50} se determina en un ensayo de inhibición de receptor, como se describe en el presente documento en el ejemplo 3.

En otra realización más, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado inhibe la activación dirigida por IL-17C humana, IL-17C de mono cinomolgo e IL-17C de ratón de un gen indicador de NF- κ B en células NIH3T3 con una concentración CI_{50} de menos de 100pM, 90pM, 80pM, 70pM, 60pM, 50pM, 40pM, 30pM, 20pM, 10pM, 9pM, 8pM, 7pM, 6pM, 5pM, 4pM, 3pM, 2pM o 1pM. En una realización preferida, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 7, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 8, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 9, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 10, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 11, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 12, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 13, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 14 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 15 o

5 la región HCDR1 de SEQ ID NO: 20, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 21, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 22, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28 o

la región HCDR1 de SEQ ID NO: 23, la región HCDR2 de
10 SEQ ID NO: 24, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 25, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 26, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 27 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 28. En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera de SEQ
15 ID NO: 16 o una cadena pesada de SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 29 o una cadena pesada y una cadena ligera que tiene al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad respecto de la cadena pesada de SEQ ID NO: 17 o 30 y
20 respecto de la cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o 29. En otro aspecto, dicho anticuerpo se encuentra en formato IgG1. En otras realizaciones, dicha concentración CI_{50} se determina en un ensayo indicador de NF- κ B dirigido por IL-17C como se describe en el presente documento en el ejemplo 4.

25 En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado es específico para IL-17C humana

codificada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado es específico para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En una
5 realización adicional, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal es un anticuerpo específico para un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En otra realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado es específico para IL-17C
10 humana codificada por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal.

En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado específico para IL-17C es un
15 anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal.

En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado específico para IL-17C es un anticuerpo humano, humanizado o quimérico. En ciertas realizaciones, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo
20 específico para IL-17C es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado. En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo recombinante. En una realización adicional, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo
25 o fragmento de anticuerpo recombinante humano. En una realización adicional, dicho anticuerpo o fragmento de

anticuerpo recombinante humano es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo recombinante humano aislado. En una realización adicional, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo o anticuerpo recombinante humano aislado o
5 fragmento de anticuerpo es monoclonal.

En otra realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 17 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o una cadena pesada de SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera de SEQ ID NO:
10 29 o una cadena pesada y una cadena ligera que tiene al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad respecto de la cadena pesada de SEQ ID NO: 17 o 30 y respecto de la cadena ligera de SEQ ID NO: 16 o 29.

15 En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado comprende una región constante de cadena pesada humana y una región constante de cadena ligera humana. En una realización adicional, dicha región constante de cadena pesada humana comprende las secuencias
20 de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y la región constante de cadena ligera humana comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 o dicha región constante de cadena pesada humana comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 y la región constante de
25 cadena ligera humana comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 29.

En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado es de isotipo IgG. En otra realización, dicho anticuerpo es IgG1.

En una realización, dicho fragmento de anticuerpo es
5 un fragmento de anticuerpo bivalente.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que compite de manera cruzada con un anticuerpo descrito en la tabla 1. En una realización, la presente divulgación se
10 refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR definidas por Kabat de uno de los anticuerpos en la tabla 1. En otra realización, la presente
15 divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C humana, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une de manera bivalente a un homodímero de IL-17C y forma un complejo que consiste en dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo y un
20 homodímero de IL-17C y en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR definidas por Kabat de uno de los anticuerpos en la tabla 1.

25 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde

dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR, en donde la HCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, la HCDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, la HCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la LCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, la LCDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y la LCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende la VH de acuerdo con la SEQ ID NO: 17 y la VL de acuerdo con la SEQ ID NO: 16.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR, en donde la HCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, la HCDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, la HCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22, la LCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, la LCDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y la LCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento

de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende la VH de acuerdo con la SEQ ID NO: 30 y la VL de acuerdo con la SEQ ID NO: 29.

5 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que compite de manera cruzada con un anticuerpo descrito en la tabla 1. En una realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde
10 dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR definidas por Chothia de uno de los anticuerpos en la tabla 1. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de
15 anticuerpo específico para IL-17C humana, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une de manera bivalente a un homodímero de IL-17C y forma un complejo que consiste en dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo y un homodímero de IL-17C y en donde dicho anticuerpo o
20 fragmento de anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR definidas por Chothia de uno de los anticuerpos en la tabla 1.

 En otra realización, la presente divulgación se
25 refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo compite de

manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR, en donde la HCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la HCDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, la HCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, la LCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, la LCDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y la LCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende la VH de acuerdo con la SEQ ID NO: 17 y la VL de acuerdo con la SEQ ID NO: 18.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR, en donde la HCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, la HCDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24, la HCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, la LCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, la LCDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y la LCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28. En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de

anticuerpo compite de manera cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende la VH de acuerdo con la SEQ ID NO: 30 y la VL de acuerdo con la SEQ ID NO: 29.

En una realización específica, la divulgación se
5 refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que compite de manera cruzada con un anticuerpo descrito en la tabla 1 y reduce la unión específica de uno de los anticuerpos descritos en la tabla 1 en al menos un 70%, 80% o 90% en un ensayo de competición cruzada basado en ELISA.
10 En una realización específica, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal que compite de manera cruzada con un anticuerpo descrito en la tabla 1 y reduce la unión específica de uno de los anticuerpos descritos en la tabla 1 a IL-17C en al
15 menos un 70%, 80% o 90% en un ensayo de competición cruzada basado en ELISA. En el ejemplo 6 de la presente divulgación se ilustra una configuración de ensayo representativa.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se
20 une (por ejemplo, mediante unión, estabilización, distribución espacial) al mismo epítipo que uno de los anticuerpos en la tabla 1. En una realización adicional, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une (por ejemplo, mediante unión, estabilización, distribución
25 espacial) al mismo epítipo que un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR definidas por Kabat de uno

de los anticuerpos en la tabla 1. En otra realización más, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une (por ejemplo, mediante unión, estabilización, distribución espacial) al mismo epítopo de IL-17C que un anticuerpo o
5 fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR definidas por Kabat de uno de los anticuerpos en la tabla 1. En otra realización más, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une (por ejemplo, mediante unión, estabilización, distribución espacial) al mismo epítopo del polipéptido que
10 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 que un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR definidas por Kabat de uno de los anticuerpos en la tabla 1.

En otra realización, la presente divulgación se
15 refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une al mismo epítopo que un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR, en donde la HCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la HCDR2 es la secuencia de
20 aminoácidos de SEQ ID NO: 11, la HCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, la LCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, la LCDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y la LCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15. En otra realización, la
25 presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de

anticuerpo se une al mismo epítopo que un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende la VH de acuerdo con la SEQ ID NO: 17 y la VL de acuerdo con la SEQ ID NO: 18.

En otra realización, la presente divulgación se
5 refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une al mismo epítopo que un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR, en donde la HCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, la HCDR2 es la secuencia de
10 aminoácidos de SEQ ID NO: 24, la HCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, la LCDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, la LCDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y la LCDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28. En otra realización, la
15 presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une al mismo epítopo que un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende la VH de acuerdo con la SEQ ID NO: 30 y la VL de acuerdo con la SEQ ID NO: 29.

20 Pueden identificarse regiones de un polipéptido dado que incluyen un epítopo usando cualquier número de técnicas de mapeo de epítopos bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols en Methods in Molecular Biology, Vol. 66 (Glenn E. Morris, Ed., 1996)
25 Humana Press, Totowa, Nueva Jersey. Los epítopos pueden determinarse, por ejemplo, sintetizando de manera

concurrente grandes números de péptidos en soportes sólidos, correspondiendo los péptidos a porciones de la molécula de proteína y haciendo reaccionar los péptidos con anticuerpos mientras que los péptidos siguen unidos a los
5 soportes. Dichas técnicas se conocen en la materia y se describen, por ejemplo, en la Patente de los estados Unidos n.º 4,708,871; Geysen et al., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8:3998-4002; Geysen et al., (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:78-182; Geysen et al., (1986) Mol. Immunol.
10 23:709-715. De manera similar, los epítomos se identifican fácilmente determinando la conformación espacial de los aminoácidos mediante, por ejemplo, intercambio de hidrógeno/deuterio, cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear bidimensional. Véase, por ejemplo,
15 Epitope Mapping Protocols, citado anteriormente. También pueden identificarse regiones antigénicas de proteínas usando gráficas convencionales de antigenicidad e hidropatía, tales como las que se calculan usando, por ejemplo, el programa informático Omiga, versión 1.0,
20 disponible de Oxford Molecular Group. Este programa informático emplea el método de Hopp/Woods, Hopp et al., (1981) Proc. Natl. Acad. Sci USA 78:3824-3828; para determinar los perfiles de antigenicidad y la técnica de Kyte-Doolittle, Kyte et al., (1982) J.MoI. Biol. 157:105-
25 132; para las gráficas de hidropatía.

En una realización, la presente divulgación se refiere

a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR definidas por Kabat de cualquiera de los anticuerpos en la tabla 1. En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo que
5 comprende 6 CDR definidas por Kabat de cada uno de los anticuerpos en la tabla 1.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR definidas por Chothia de cualquiera de los
10 anticuerpos en la tabla 1. En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo que comprende 6 CDR definidas por Chothia de cada uno de los anticuerpos en la tabla 1.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se
15 refiere a los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo divulgados en la tabla 1, en donde dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo pueden unirse a IL-17C con una afinidad de aproximadamente menos de 100 nM, más preferentemente, menos de aproximadamente 60 nM y aún más
20 preferentemente, menos de aproximadamente 30 nM. Además, se prefieren anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se unen a IL-17C con una afinidad menor de aproximadamente 10 nM y más preferentemente, menos de aproximadamente 3 nM.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se
25 refiere a los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo divulgados en la tabla 1, en donde dichos anticuerpos o

fragmentos de anticuerpo pueden unirse a IL-17C con una afinidad monovalente de aproximadamente menos de 100 nM, más preferentemente, menos de aproximadamente 60 nM y aún más preferentemente, menos de aproximadamente 30 nM.

5 Además, se prefieren anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se unen a IL-17C con una afinidad monovalente menor de aproximadamente 10 nM y más preferentemente, menos de aproximadamente 3 nM.

En otra realización, la presente divulgación se
10 refiere a anticuerpos o fragmentos de anticuerpo específicos para IL-17C, en donde dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo tienen una afinidad monovalente por IL-17C con una constante de velocidad de disociación (K_D) de menos de $5 \times 10^{-2}M$, menos de $10^{-2}M$, menos de $5 \times 10^{-3}M$,
15 menos de $10^{-3}M$, menos de $5 \times 10^{-4}M$, menos de $10^{-4}M$, menos de $5 \times 10^{-5}M$, menos de $10^{-5}M$, menos de $5 \times 10^{-6}M$, menos de $10^{-6}M$, menos de $5 \times 10^{-7}M$, menos de $10^{-7}M$, menos de $5 \times 10^{-8}M$, menos de $10^{-8}M$, menos de $5 \times 10^{-9}M$, menos de $10^{-9}M$, menos de $5 \times 10^{-10}M$, menos de $10^{-10}M$, menos de $5 \times 10^{-11}M$, menos de $10^{-11}M$, menos de
20 $5 \times 10^{-12}M$, menos de $10^{-12}M$, menos de $5 \times 10^{-13}M$, menos de $10^{-13}M$, menos de $5 \times 10^{-14}M$, menos de $10^{-14}M$, menos de $5 \times 10^{-15}M$ o menos de $10^{-15}M$ y en donde dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo en formato bivalente tienen afinidad por IL-17C con una constante de velocidad de disociación (K_D) que es
25 al menos 2 veces, 5 veces, 10 veces, 100 veces, 1000 veces, 10000 veces o 100000 veces menor que la constante de

velocidad de disociación (KD) en un formato monovalente. En una realización adicional, la afinidad bivalente de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo se determina en formato IgG, en donde la afinidad monovalente de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo se determina en
5 formato Fab.

Las composiciones de la presente divulgación son preferentemente composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-
10 17C como se divulga en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de un trastorno inflamatorio o del cáncer. Dichos vehículos, diluyentes y excipientes se conocen bien en la técnica y el experto en la materia encontrará una
15 formulación y una vía de administración adecuada para tratar a un sujeto con los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo contra IL-17C de la presente divulgación.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un
20 anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C como se divulga en el presente documento para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección asociado con la presencia no deseada de IL-17C. En otra realización, dicha afección asociada con la presencia no deseada de IL-17C es
25 un trastorno inflamatorio o cáncer. En otra realización, dicho trastorno inflamatorio es artritis reumatoide,

psoriasis, inflamación pulmonar, EPOC y/o dermatitis atópica (DA), incluyendo DA de moderada a grave. En una realización preferida, dicho trastorno inflamatorio es dermatitis atópica (DA) y/o DA de moderada a grave.

5 En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso de dichas composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL-17C como se divulga en el presente documento en la preparación de un medicamento para el
10 tratamiento de un trastorno o afección asociado con la presencia no deseada de IL-17C. En otra realización, dicha afección asociada con la presencia no deseada de IL-17C es un trastorno inflamatorio o cáncer. En otra realización, dicho trastorno inflamatorio es artritis reumatoide,
15 psoriasis, inflamación pulmonar, EPOC y/o dermatitis atópica (DA), incluyendo DA de moderada a grave. En una realización preferida, dicho trastorno inflamatorio es dermatitis atópica (DA) y/o DA de moderada a grave.

 En otra realización, la presente divulgación se
20 refiere al uso de dicha composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección asociado con la presencia no deseada de IL-17C. En otra realización, dicha afección asociada con la presencia no deseada de IL-17C es un trastorno inflamatorio o cáncer. En otra realización,
25 dicho trastorno inflamatorio es artritis reumatoide, psoriasis, inflamación pulmonar, EPOC y/o dermatitis

atópica (DA), incluyendo DA de moderada a grave. En una realización preferida, dicho trastorno inflamatorio es dermatitis atópica (DA) y/o DA de moderada a grave.

En otro aspecto, en el presente documento se
5 proporciona un método para tratar la dermatitis atópica (DA) y/o la dermatitis atópica (DA) de moderada a grave en un sujeto, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los anticuerpos o fragmentos de
10 anticuerpo contra IL-17C de la presente divulgación. En una realización, dicho sujeto es resistente, insensible o tiene una respuesta inadecuada al tratamiento con un corticosteroide tópico (CST) o un inhibidor de calcineurina. En otra realización, el sujeto es un sujeto
15 que lo necesita. En una realización preferida, dicho sujeto es un ser humano. En aspectos alternativos dicho sujeto es un roedor, tal como una rata o un ratón.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un método para la profilaxis de un trastorno
20 inflamatorio en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar un antagonista de IL-17C a dicho sujeto. "Profilaxis", tal como se usa en este contexto, se refiere a métodos que tienen como objeto prevenir la aparición de una enfermedad o que retrasan la aparición de una
25 enfermedad. En algunas realizaciones, dicho sujeto es un ser humano. En aspectos alternativos dicho sujeto es un

roedor, tal como una rata o un ratón.

En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo específicos para IL-17C de la presente divulgación se administran por vía subcutánea. En otros
5 aspectos, los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo específicos para IL-17C de la presente divulgación se administran por vía intravenosa, por vía intraarticular o por vía intraespinal.

En una realización, la divulgación se refiere a un
10 anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo que comprende una VH y una VL de cualquiera de los anticuerpos en la tabla 1.

En otra realización, la divulgación se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo que
15 comprende una cadena pesada (IgG1) y una cadena ligera de cualquiera de los anticuerpos en la tabla 1.

En otra realización, la divulgación se refiere a un ácido nucleico aislado que codifica una secuencia de cadena pesada y/o una secuencia de cadena ligera de un anticuerpo
20 que se une a IL-17C, comprendiendo el ácido nucleico

una región HCDR1 de SEQ ID NO: 58, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 59, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 60, la región LCDR1 de SEQ ID NO: 64, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 65 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 66 o

25 una región HCDR1 de SEQ ID NO: 61, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 62, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 63, la región

LCDR1 de SEQ ID NO: 64, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 65 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 66 o

una región HCDR1 de SEQ ID NO: 33, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 34, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 35, la región
5 LCDR1 de SEQ ID NO: 39, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 40 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 41 o

una región HCDR1 de SEQ ID NO: 36, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 37, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 38, la región
LCDR1 de SEQ ID NO: 39, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 40 y
10 la región LCDR3 de SEQ ID NO: 41 o

una región HCDR1 de SEQ ID NO: 46, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 47, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 48, la región
LCDR1 de SEQ ID NO: 52, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 53 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 54 o

15 una región HCDR1 de SEQ ID NO: 49, la región HCDR2 de SEQ ID NO: 50, la región HCDR3 de SEQ ID NO: 51, la región
LCDR1 de SEQ ID NO: 52, la región LCDR2 de SEQ ID NO: 53 y la región LCDR3 de SEQ ID NO: 54.

En otra realización, la divulgación se refiere a un
20 ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo, en donde el ácido
nucleico comprende una región VH de SEQ ID NO: 19 y una región VL de SEQ ID NO: 18 o una región VH y una región VL
que tiene al menos un 60%, al menos un 70 %, al menos un
25 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad
respecto de la región VH de SEQ ID NO: 19 y/o la región VL

de SEQ ID NO: 18.

En otra realización, la divulgación se refiere a un ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo, en donde el ácido nucleico comprende una región VH de SEQ ID NO: 68 y una
5 región VL de SEQ ID NO: 67 o una región VH y una región VL que tiene al menos un 60%, al menos un 70 %, al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad respecto de la región VH de SEQ ID NO: 68 y/o la región VL
10 de SEQ ID NO: 67.

En otra realización, la divulgación se refiere a un ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo, en donde el ácido nucleico comprende una región VH de SEQ ID NO: 32 y una
15 región VL de SEQ ID NO: 31 o una región VH y una región VL que tiene al menos un 60%, al menos un 70 %, al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad respecto de la región VH de SEQ ID NO: 32 y/o la región VL de SEQ ID NO: 31.

20 En otra realización, la divulgación se refiere a un ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo, en donde el ácido nucleico comprende una cadena pesada (IgG1) de SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 44.

25 En otra realización, la divulgación se refiere a un ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal

aislado o un fragmento del mismo, en donde el ácido nucleico comprende una cadena pesada (IgG1) de SEQ ID NO: 70 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 69.

En otra realización, la divulgación se refiere a un
5 ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo, en donde el ácido nucleico comprende una cadena pesada (IgG1) de SEQ ID NO: 71 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 57.

En otra realización, la divulgación se refiere a un
10 ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo, en donde el ácido nucleico comprende una VH y una VL de cualquiera de los anticuerpos en la tabla 1.

En otra realización, la divulgación se refiere a un
15 ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo, en donde el ácido nucleico comprende una cadena pesada (IgG1) y una cadena ligera de cualquiera de los anticuerpos en la tabla 1.

En otra realización, la divulgación se refiere a un
20 método para producir un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo de cualquiera de los anticuerpos en la tabla 1.

Tabla 1: Secuencias de anticuerpo

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
o			

N.° de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
MAB n.° 1	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID NO:7	DYAMH
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID NO:8	YIGGVGEGTQYAESVKG
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID NO:9	GFAIRYYGFDY
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID NO:10	GFTVSDY
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID NO:11	GGVGEG
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID NO:12	GFAIRYYGFDY
	LCDR1 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:13	SGDKLGDKYAY
	LCDR2 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:14	QDSKRPS
	LCDR3 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:15	QVFTFPLVTT
	VL	SEQ ID NO:16	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLG DKYAYWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSG

N.° de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			IPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEAD YYCQVFTFPLVTTVFGGGTKLTVLGQ
	VH	SEQ ID NO:17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT VSDYAMHWVRQAPGKGLEWVS YIGGVGE GTQYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGFAIRYYGFDYWGQ GTLVTVSS
	VL (ADN)	SEQ ID NO:18	agctatgaactgacccagccgcccagcg ttagcggttagcccaggccagaccgccag cattacctgtagcggcgacaaactgggc gacaaatacgccctactggtatcagcaga aaccggggccagagcccgggtgctggttat ctatcaggatagcaaacgcccagcgggc attccagaacgcttttagcggcagcaaca gcggaacacccgccaccctgaccattag cggcaccagggccgaagacgaagccgat tattactgccagggttttcactttcccg tggttactactgtgtttggcggcggtac caagctgaccgtgctgggccag
	VH (ADN)	SEQ ID NO:19	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcg gtctggtgcagccagggtggtagcctg cctgagctgtgccgaagcggcttcaca gtgtccgactacgcaatgcattgggtgc

N.° de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			gccaagcaccaggcaaaggcctggaatg ggtgagttacataggtggcgtgggtgag gggacacaatatgcagagagcgtgaaag gtcgcctttaccattagtcgcgataacag caaaaacaccctgtatctgcaaataaac agcctgcgggcagaagataaccgcagttt attattgcgcgcgtgggttcgcaatccg ttattatggatttgattattggggccag ggcaccctgggttactgtctcgagc
	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID NO:33	gactacgcaatgcat
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID NO:34	tacataggtggcgtgggtgaggggacac aatatgcagagagcgtgaaaggt
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID NO:35	ggtttcgcaatccgttattatggatttg attat
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID NO:36	ggcttcacagtgtccgactac
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID NO:37	ggtggcgtgggtgagggg
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID NO:38	ggtttcgcaatccgttattatggatttg attat
	LCDR1 (Kabat y	SEQ ID NO:39	agcggcgacaaactgggcgacaaatacg cctac

N.° de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
	Chothia)		
	LCDR2 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:40	caggatagcaaacgcccgagc
	LCDR3 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:41	caggttttcactttcccgctggttactact
	Cadena ligera	SEQ ID NO:42	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLG DKYAYWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEAD YYCQVFTFPLVTTVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
	Cadena pesada (IgG1)	SEQ ID NO:43	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT VSDYAMHWVRQAPGKGLEWVS YIGGVGE GTQYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGFAIRYYGFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
	Cadena ligera (ADN)	SEQ ID NO:44	agctatgaactgacccagccgcccagcg ttagcggttagcccaggccagaccgcccag cattacctgtagcggcgacaaactgggc gacaaatacgccactactggtatcagcaga aaccggggccagagcccgggtgctggttat ctatcaggatagcaaacgcccagcggc attccagaacgcttttagcggcagcaaca gcggcaacaccgccaccctgaccattag cggcaccagggccgaagacgaagccgat tattactgccagggttttcactttcccg tggttactactgtgtttggcggcggtac caagctgaccgtgctgggcccagcccaaa gccgcccctagcgtgaccctgttcccc caagcagcgagggaactccaggccaacaa

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			ggccaccctcgtgtgcctgatcagcgac ttctaccctggcgccgtgaccgtggcct ggaaggccgatagcagccctgtgaaggc cggcgtggaaaccaccacccccagcaag cagagcaacaacaatacgccgccagca gctacctgagcctgacccccgagcagtg gaagtccacagatcctacagctgccag gtcacacacgagggcagcaccgtggaaa agaccgtggccccaccgagtgcagc
	Cadena pesada (IgG1, ADN)	SEQ ID NO: 45	gaagtgcagctgctggaaagcgggtggcg gtctgggtgcagccaggtggtagcctgcg cctgagctgtgccgcaagcggcttcaca gtgtccgactacgcaatgcattgggtgc gccaagcaccaggcaaaggcctggaatg ggtaggttacataggtggcgtgggtgag gggacacaatatgcagagagcgtgaaag gtcgctttaccattagtcgcgataacag caaaaacaccctgtatctgcaaatgaac agcctgcgggcagaagataccgcagttt attattgcgcgctgggttcgcaatccg ttattatggatttgattattggggccag ggcaccctgggttactgtctcgagcgcgt cgaccaaaggccccagcgtgttcctct

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			ggccccccagcagcaagagcacctctggc ggaacagccgcccctgggctgcctgggtca aggactacttccccgagcccgtgaccgt gtcctggaactctggcgcccctgaccagc ggcgtgcacacctttccagccgtgctcc agagcagcggcctgtacagcctgagcag cgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctg ggcaccagacctaactctgcaacgtga accacaagcccagcaacacaaaggtgga caagcgggtggaaccaagagctgcgac aagaccacacctgtccccctgcccctg cccctgaactgctgggaggcccctccgt gttctgttccccccaaagcctaaggac accctgatgatcagccggacccccgaag tgacctgcgtgggtgggtggacgtgtcca cgaggaccctgaagtgaagttaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacg ccaagaccaagcccagagaggaacagta caacagcacctaccgggtgggtgtccgtg ctgaccgtgctgcaccaggactggctga acggcaaagagtacaagtgaagggtgtc caacaaggccctgcctgcccccatcgag aaaaccatcagcaaggccaaaggccagc

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			cccgcgagccccaggtgtacacactgcc ccctagccgggaagagatgaccaagaac caggtgtccctgacctgcctcgtgaagg gcttctaccccagcgacattgccgtgga atgggagagcaacggccagccccgagaac aactacaagaccacccccctgtgctgg acagcgacggctcattcttcctgtacag caagctgaccgtggacaagagccggtgg cagcagggcaacgtgttcagctgctccg tgatgcacgaggccctgcacaaccacta caccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaag
	ADN (optimizado)		
	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID NO:58	gactacgctatgcac
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID NO:59	tatatcggcggcgtgggagggcaccc agtacgctgagctctgtgaagggc
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID NO:60	ggcttcgccatccggtactacggcttcg actac
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID NO:61	ggcttcaccgtgtccgactac
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID NO:62	ggcggcgtgggagggc

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID NO:63	ggcttcgccatccggtactacggcttcg actac
	LCDR1 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:64	tccggcgacaagctgggcgataagtacg cctac
	LCDR2 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:65	caggactccaagcggccctcc
	LCDR3 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:66	caggtgttcaccttccccctggtcacca cc
	VL (ADN)	SEQ ID NO:67	tcctacgagctgacccagccccctccg tgtccgtgtctcctggccagaccgcctc catcacctgttccggcgacaagctgggc gataagtacgcctactggtatcagcaga agcccggccagtccccctgctggtcat ctaccaggactccaagcggccctccggc atccctgagcggttctccggctccaact ccggcaacaccgccaccctgaccatctc cggcaccagggccgaggacgaggccgac tactactgccaggtgttcaccttcccc tggtcaccaccgtgttcggcggaggcac caagctgaccgtgctgggccag

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
	VH (ADN)	SEQ ID NO: 68	gaggtgcagctgctggaatccggcggag gactgggtgcagcctggcggctccctgag actgtcttgcgccgcctccggcttcacc gtgtccgactacgctatgcactgggtcc gacaggccccctggcaagggcctggaatg gggtgtcctatatcggcggcgtgggcgag ggcaccacgtacgctgagtcgtgaagg gccgggttcaccatctcccgggacaactc caagaacaccctgtacctgcagatgaac tccttgcgggccgaggacaccgccgtgt actactgtgccagaggcttcgccatccg gtactacggcttcgactactggggccag ggcaccctgggtcaccgtgtctagc
	Cadena ligera (ADN)	SEQ ID NO: 69	tcctacgagctgaccagccccctccg tgtccgtgtctcctggccagaccgcctc catcacctgttcggcgacaagctgggc gataagtagcctactggtatcagcaga agcccggccagtccccgtgctgggtcat ctaccaggactccaagcgccctccggc atccctgagcggttctccggctccaact ccggcaacaccgccaccctgaccatctc cggcaccacggccgaggacgaggccgac tactactgccagggtgttcaccttcccc

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			tggtcaccaccgtgttcggcggaggcac caagctgaccgtgctgggccagcctaag gccgctccctccgtgaccctgttcccc catcctccgaggaactgcaggccaacaa ggccaccctgggtctgcctgatctccgac ttctaccctggcgccgtgaccgtggcct ggaaggccgacagctctcctgtgaaggc cggcgtggaaaccaccacccctccaag cagtccaacaacaatacgccgcctcct cctacctgtccctgacccccgagcagtg gaagtcccaccggctcctacagctgccag gtcacacacgagggtccaccgtggaaa agaccgtggcccctaccgagtgtcc
	Cadena pesada (IgG1, ADN)	SEQ ID NO: 70	gaggtgcagctgctggaatccggcggag gactgggtgcagcctggcggtccctgag actgtcttgcgccgcctccggcttcacc gtgtccgactacgctatgcactgggtcc gacaggcccctggcaagggcctggaatg ggtgtcctatatcggcggcgtgggcgag ggcaccacgtacgctgagtctgtgaagg gccggttcaccatctccgggacaactc caagaacaccctgtacctgcagatgaac tccctgcgggccgaggacaccgccgtgt

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			actactgtgccagaggcttcgccatccg gtactacggcttcgactactggggccag ggcaccctggtcaccgtgtctagcgcct ccaccaagggcccctccgtgttcctct ggccccctccagcaagtccacctctggc ggcaccgctgccctgggctgcctgggtca aggactacttccccgagcccgtgaccgt gtcctggaactctggcgccctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgccgtgctgc agtccctccggcctgtactccctgtcctc cgtcgtgaccgtgccctccagctctctg ggcaccagacctacatctgcaacgtga accacaagccctccaacaccaaggtgga caagcggtggaaccaagtcctgcgac aagaccacacctgtccccctgccctg cccctgaactgctgggcggaccttccgt gttccctgttccccccaaagcccaaggac accctgatgatctcccgacccccgaag tgacctgcgtggtgggtggacgtgtcca cgaggacctgaagtgaagttcaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacg ccaagaccaagcccagagaggaacagta caactccacctaccgggtggtgtccgtg

N.° de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			ctgaccgtgctgcaccaggactggctga acggcaaagagtacaagtgaaggtgtc caacaaggccctgcctgcccccatcgaa aagaccatctccaaggccaagggccagc cccgcgagccccaggtgtacacactgcc ccctagccgggaagagatgaccaagaac caggtgtccctgacctgtctggtcaagg gcttctacccctccgacattgccgtgga atgggagtccaacggccagcccgagaac aactacaagaccacccccctgtgtctgg actccgacggctcattcttcctgtactc caagctgaccgtggacaagtcccgggtgg cagcagggcaacgtgttctcctgctccg tgatgcacgaggccctgcacaaccacta caccagaagtccctgtccctgagcccc ggcaag
MAB n.° 2	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID NO:20	SDHYIS
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID NO:21	YISSSGSTTYAESVKG
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID NO:22	QSYFFLPYFDV
	HCDR1	SEQ ID	GFTFSDH

N.° de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
	(Chothia)	NO:23	
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID NO:24	SSSGST
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID NO:25	QSYFLPYFDV
	LCDR1 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:26	TGTSSDVGSYNLVS
	LCDR2 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:27	EGSKRPS
	LCDR3 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:28	ASRGSRRVLYV
	VL	SEQ ID NO:29	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD VGSYNLVSQYQHPGKAPKLMIYEGSKR PSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCASRGSRRVLYVFGGGTKLTVLG Q
	VH	SEQ ID NO:30	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSDHYISWIRQAPGKLEWVSYISSGS TTYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQSYFLPYFDVWGQ

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			GTLVTVSS
	VL (ADN)	SEQ ID NO:31	cagagcgccctgacccagccagccagcg ttagcggtagcccaggccagagcattac cattagctgcaccggcaccagcagcgac gtgggcagctataacctggttagctggt atcagcagcatccgggcaaagccccgaa actgatgatctatgaaggcagcaaacgc ccgagcgggcgtttagcaaccgctttagtg gcagcaaaagcggcaacaccgcccagcct gaccattagcggcctgcaagccgaagac gaagccgattattactgcgcaagtcggg gaagccgtcgtgtgctgtatgtttttgg cggcgggtaccaagctgaccgtgctgggc cag
	VH (ADN)	SEQ ID NO:32	caggtgcagctggtggaaagcggcgggtg gcctggtgaaaccaggcggtagcctgcg cctgagctgcgccgccagcggccttacc ttagcgatcattacattagctggattc gccaggccccaggcaaaggcctggaatg ggtagctatattagcagcagtggcagc accacctattacgccgagagcgtgaaag gccgctttaccattagccgcgataacgc caaaaacagcctgtatctgcaaataaac

N.° de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			agcctgcggggccgaagataaccgccgtgt attattgcgcgcgacaatcctactat cctgccttatttcgacgtttggggccag ggcaccctgggttactgtctcgagc
	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID NO:46	agcgatcattacattagc
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID NO:47	tatattagcagcagtggcagcaccacct attacgccgagagcgtgaaaggc
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID NO:48	caatcctactatttcctgccttatttcg acgtt
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID NO:49	ggctttaccttttagcgatcat
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID NO:50	agcagcagtggcagcacc
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID NO:51	caatcctactatttcctgccttatttcg acgtt
	LCDR1 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:52	accggcaccagcagcgcgtgggcagct ataacctgggttagc
	LCDR2 (Kabat y Chothia)	SEQ ID NO:53	gaaggcagcaaacgccccgagc
	LCDR3	SEQ ID	gcaagtcggggaagccgtcgtgtgctgt

N.° de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
	(Kabat y Chothia)	NO:54	atggt
	Cadena ligera	SEQ ID NO:55	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD VGSYNLVSQYQQHPGKAPKLMIEGSKR PSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCASRGSRRLVYVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
	Cadena pesada (IgG1)	SEQ ID NO:56	QVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFT FSDHYISWIRQAPGKGLEWVSYISSSGS TTYAESVKGRFTISRDNANKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQSYFLPYFDVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
	Cadena ligera (ADN)	SEQ ID NO:57	cagagcgccctgacccagccagccagcg ttagcggtagcccaggccagagcattac cattagctgcaccggcaccagcagcgac gtgggcagctataacctggtagctggt atcagcagcatccgggcaaagccccgaa actgatgatctatgaaggcagcaaacgc ccgagcgggcgtagcaaccgcttagtg gcagcaaaagcggcaacaccgcccagcct gaccattagcggcctgcaagccgaagac gaagccgattattactgcgcaagtcggg gaagccgtcgtgtgctgtatgtttttgg cggcgggtaccaagctgaccgtgctgggc cagcccaaagccgcccctagcgtgaccc tgttccccccaagcagcgaggaactcca ggccaacaaggccaccctcgtgtgcctg atcagcgacttctaccctggcgccgtga ccgtggcctggaaggccgatagcagccc tgtgaaggccggcgtggaaccaccacc cccagcaagcagagcaacaacaatacg

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			cgcgcagcagctacctgagcctgacccc cgagcagtgggaagtccacagatcctac agctgccagggtcacacacgagggcagca ccgtggaaaagaccgtggccccaccga gtgcagc
	Cadena pesada (ADN, IgG1)	SEQ ID NO: 71	caggtgcagctggtggaaagcggcgggtg gcctggtgaaaccaggcggtagcctgcg cctgagctgcgccgccagcggcctttacc tttagcgatcattacattagctggattc gccaggccccaggcaaaggcctggaatg ggtagctatattagcagcagtggcagc accacctattacgccgagagcgtgaaag gccgctttaccattagccgcgataacgc caaaaacagcctgtatctgcaaataaac agcctgcggggccgaagataccgccgtgt attattgcgcgcgacaatcctactattt cctgccttatttcgacgtttggggccag ggcaccctggttactgtctcgagcgcgt cgaccaaaggccccagcgtgttcctct ggccccagcagcaagagcacctctggc ggaacagccgccctgggctgcctgggtca aggactacttccccgagcccgtgaccgt gtcctggaactctggcgccctgaccagc

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			ggcgtgcacacctttccagccgtgctcc agagcagcggcctgtacagcctgagcag cgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctg ggcaccacagacctacatctgcaacgtga accacaagcccagcaacacaaaggtgga caagcgggtggaacccaagagctgcgac aagaccacacctgtccccctgccctg cccctgaactgctgggaggcccctccgt gttctgttcccccaagcctaaggac accctgatgatcagccggacccccgaag tgacctgctggtggtggacgtgtccca cgaggaccctgaagtgaagttaattgg tacgtggacggcgtggaagtgcacaacg ccaagaccaagcccagagaggaacagta caacagcacctaccgggtggtgtccgtg ctgaccgtgctgcaccaggactggctga acggcaaagagtacaagtgaaggtgtc caacaaggccctgcctgcccccatcgag aaaaccatcagcaaggccaaaggccagc cccgcgagccccagggtgtacacactgcc ccctagccgggaagagatgaccaagaac caggtgtccctgacctgcctcgtgaagg gcttctaccccagcgacattgccgtgga

N.º de anticuerpo		SEQ ID NO:	[aa] / ADN
			atgggagagcaacggccagcccgagaac aactacaagaccacccccctgtgctgg acagcgacggctcattcttcctgtacag caagctgaccgtggacaagagccggtgg cagcagggcaacgtgttcagctgctccg tgatgcacgaggccctgcacaaccacta caccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaag

Ejemplos prácticos

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	análisis de la varianza
BSA	seroalbúmina bovina
PC	peso corporal
CDR	región determinante de la complementariedad
DLS	dispersión de luz dinámica
DMEM	medio Eagle modificado de Dulbecco
CE ₅₀	concentración eficaz al 50%
ECD	dominio extracelular
ECL	electroquimioluminiscencia
ELISA	ensayo inmunsorbente ligado a enzimas
EtOH	Etanol
Fab	fragmento de unión a antígeno

FBS	suero fetal bovino
Fc	fragmento constante
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
i.p.	(por vía) intraperitoneal
i.v.	(por vía) intravenosa
CI ₅₀	concentración inhibidora al 50%
IFN- γ	interferón gamma
Ig	inmunoglobulina
IHC	inmunohistoquímica
IL-17R	receptor de interleucina 17
IL-xx	interleucina xx
K _D	constante de disociación
MC903	calcipotriol
MPEK	queratinocitos primarios de ratón
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
NF- κ B	factor nuclear kappa B
<i>p.o.</i>	<i>per os</i> , (por vía) oral
PBS	suero salino tamponado con fosfato
qPCR	reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
qRT-PCR	reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real
EEM	error estándar de la media
Th2	linfocitos T colaboradores de tipo 2

Ejemplo 1: Generación de antígeno, fragmentos Fab y

anticuerpos**1.1 Generación de antígeno y control de calidad**

Se alinearon secuencias de aminoácidos de IL-17C de ser humano, mono cinomolgo y ratón.

5 Sin secuencia líder, entre las tres especies se comparte una homología del 79%.

	Humano	Cinomolgo	Ratón
Humano	100%	95%	79%
Cinomolgo		100%	79%
Ratón			100%

La IL-17C de diferentes especies se adquirió de diferentes proveedores o se produjo y solubilizó en el laboratorio, en caso necesario. Por cada 100 µg de
10 proteína, se añadieron 4 µl de reactivo de biotinilación del módulo de biotinilación ECLTM y se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente en la oscuridad con agitación suave. Posteriormente, se purificó la proteína biotinilada usando columnas de centrifugación ZebaTM Desalt y se
15 determinó la DO280nm.

Los antígenos se biotinilaron usando el módulo de biotinilación ECLTM (GE Healthcare; n.º 1061918). Tras la biotinilación, el producto se purificó usando columnas de centrifugación ZebaTM Desalt (Pierce; n.º 89889).

20 Se sometió a IL-17C biotinilada y no biotinilada de ratón, de cinomolgo y de ser humano a controles de calidad que comprendían análisis en condiciones desnaturalizantes,

reductoras y desnaturalizantes y no reductoras en SDS-PAGE y en estado nativo por cromatografía de exclusión por tamaños de alta presión (HP-SEC) y dispersión de luz dinámica (DLS).

5 La HP-SEC se realizó en un sistema de HPLC Dionex UltiMate 3000 Titanium (Dionex Corporation, Germering, Alemania) combinado con Wyatt miniDAWN Treos y Wyatt Optilab rEX (Wyatt Technology Europe, Dernbach, Alemania). Para la separación se empleó una columna Tosoh TSK-Gel
10 G3000SWxl (Tosoh Bioscience, Stuttgart, Alemania). Para cada muestra, se introdujeron 15 µg de proteína en la columna y la separación se llevó a cabo a un caudal de 0.5 mL/min y se registró analizando la absorción UV a 280 nm. El tampón de ejecución estaba compuesto de NaH₂PO₄ 49 mM,
15 Na₂HPO₄ 51 mM, K₂SO₄ 100 mM, Tween-80 al 0.0005% a pH 6.8.

Todos los experimentos de DLS se llevaron a cabo usando un sistema de cubeta DynaPro Titan (Wyatt Technology Europe, Dernbach, Alemania) con concentraciones de proteína entre 0.2 y 1.0 mg/ml. En caso de precipitación o de
20 formación de partículas, la muestra se centrifugó a 10.000 g durante 5 minutos antes del experimento.

Se clonaron el dominio extracelular (ECD) del receptor E de IL-17 de ratón (UniProt Q8BH06, isoforma 1) y el receptor E de IL-17 humano (UniProt Q8NFR9) en el vector de
25 expresión pMAX_vk_Fc2_His usando KpnI y EcoRV, dando como resultado construcciones de fusión Fc2_H C-terminales.

Aparte del líder natural (AG00158) se generó una segunda construcción con un líder de Vk (AG00159).

Ambas construcciones se expresaron de manera transitoria en células HKB11. Se aumentó la escala de la
5 suspensión de células tres días después de la transfección y se recogió el sobrenadante de cultivo celular 6 días después de la transfección. Tras esterilizar por filtración, la solución se sometió a cromatografía de afinidad de proteína A. Se efectuó un intercambio de tampón
10 a PBS y las muestras se esterilizaron por filtración (tamaño del poro de 0.2 μ m). Las concentraciones de proteína se determinaron mediante espectrofotometría UV. La pureza de los productos se analizó en condiciones desnaturalizantes, reductoras y desnaturalizantes y no
15 reductoras en SDS-PAGE y en estado nativo mediante HP-SEC y DLS.

1.2. Inmunoadsorción y generación de Fab/Anticuerpo

Para la generación de anticuerpos, se usó la biblioteca MorphoSys Ylanthia[®] para seleccionar fragmentos
20 Fab contra IL-17C humana. La biblioteca MorphoSys Ylanthia[®] (Tiller *et al.* mAbs 5:3, 1-26; mayo/junio (2013) y Patente de los Estados Unidos n.º 8,728,981) es una biblioteca de fagémidos comercial y emplea la tecnología CysDisplay[®] para presentar el Fab sobre la superficie del fago (Lohning *et al.*, documento WO2001/05950).

Para identificar anticuerpos específicos contra IL-

17C, se usaron diferentes estrategias de inmunoadsorción. Cada estrategia de inmunoadsorción comprendía al menos 3 rondas individuales de inmunoadsorción contra los antígenos respectivos, incluyendo IL-17C humana (SEQ ID NO: 1) e IL-
5 17C de ratón.

Los clones aislados identificados se maduraron, diseñaron por ingeniería genética y/o se retrotrajeron a la línea germinal para aumentar la afinidad y/o la funcionalidad. Posteriormente, se seleccionaron varios
10 cientos de clones y se ensayó su funcionalidad de manera rigurosa en ensayos *in vitro* que comprendían, por ejemplo, la evaluación de la unión a IL-17C de ser humano, mono cinomolgo y ratón mediante SET, inhibición de la unión de IL-17C de ser humano, mono cinomolgo y ratón a su IL-17RE
15 respectivo e inhibición funcional de IL-17C (ensayo indicador de NF- κ B impulsado por IL-17RE en células NIH3T3 de ratón y expresión de CSF3 mediada por IL-17C en queratinocitos primarios de ratón (MPEK)).

Finalmente, se seleccionaron dos moléculas principales
20 preferidas (MAB n.º 1 y MAB n.º 2) y se describen adicionalmente en los ejemplos de trabajo indicados a continuación.

Ejemplo 2: Determinación de la afinidad en formato Fab monovalente e IgG bivalente

25 La afinidad de Fab monovalente e IgG bivalente se determinó mediante SET. Por lo tanto, se titularon Fab

purificados en IL-17C de ser humano, cinomolgo o ratón para determinar la KD. Respectivamente, se titularon IgG purificadas en IL-17C de ser humano, cinomolgo o ratón para determinar la CE₅₀.

5 La titulación de solución en equilibrio (SET) se llevó a cabo básicamente como se describe en la bibliografía (Friquet *et al.*, (1985) J. Immunol. Meth. 77: 305-19). Para mejorar la sensibilidad y la precisión del método SET, se transfirió del ELISA clásico a tecnología basada en ECL
10 (Haenel *et al.* (2005) Anal Biochem. 339.1: 182-84).

Los resultados respectivos para MAB n.º 1 y MAB n.º 2 se muestran en la tabla 2 y la tabla 3, respectivamente.

15 **Ejemplo 3: Caracterización de Fab o IgG específicas para IL-17C respecto de la actividad de inhibición del receptor**

Se evaluó la capacidad de los Fab o las IgG específicas de IL-17C purificadas, respectivamente, para inhibir la unión de IL-17C a su receptor específico, IL-17RE. Por lo tanto, se recubrieron placas de 384 pocillos
20 MA6000 (Meso Scale Discovery, MSD) con 30 µl de proteína quimérica IL17RE de ratón/Fc a 75 ng/ml en PBS a 4°C durante una noche. Al día siguiente, se preincubaron diluciones seriadas de anticuerpo (concentraciones de 0.001 a 100 nM) durante 30 min a TA con un volumen igual de IL-
25 17C biotinilada de ser humano/cinomolgo o ratón para determinar una concentración CI₅₀ para la inhibición de la

unión al receptor. Tras bloquear las placas durante 1 h con BSA al 2.5% en PBST, se añadieron los complejos de anticuerpo-ligando previamente formados durante 1 h al recubrimiento de IL17RE/Fc y se detectó la unión al receptor mediante estreptavidina-ECL usando el dispositivo MSD Sector Imager.

Los dos anticuerpos (MAB n.º 1 and MAB n.º 2) inhibieron de manera equivalente la interacción de IL-17C de ser humano/cinomorfo o ratón con IL-17RE en formato Fab y en formato IgG. Se observaron concentraciones CI_{50} en el intervalo pM de doble dígito para ambos anticuerpos en formato IgG en las tres especies clínicamente relevantes. Los resultados se muestran en las filas 3 y 4 en la tabla 2 y la tabla 3, respectivamente.

Ejemplo 4: Prueba funcional en el ensayo indicador de NF- κ B dirigido por IL-17C

Se probó adicionalmente la capacidad de las IgG específicas para IL-17C purificadas para inhibir la actividad biológica de IL-17C humana, de ratón y de cinomorfo en un ensayo funcional basado en células que monitoriza la activación dirigida por IL-17C de un gen indicador de NF- κ B en células NIH3T3 que sobreexpresan el IL-17RE murino.

Se cultivaron células NIH3T3 en DMEM complementado con FBS al 10% y pen/estrep al 1% a 37°C, CO₂ al 5%. Para el ensayo, se transfectaron células NIH3T3 en suspensión con

una cantidad total de 100 ng de ADN (20 ng de construcción de expresión de IL-17RE de ratón, 50 ng de construcción indicadora de luciferasa de NF- κ B y 30ng de pBluescript) usando el agente de transfección Polyplus jet-PEI. En
5 resumen, se diluyó el ADN en 5 μ l de NaCl 150 mM (por pocillo) y se prepararon 0.2 μ l de jet-PEI en 8 μ l de NaCl 150 mM (por pocillo). Tras 5 minutos de incubación a temperatura ambiente, se añadió la solución de JetPEI[®] a la solución de ADN y se incubó adicionalmente durante 20-30
10 minutos a temperatura ambiente. Se diluyeron las células NIH3T3 hasta tener ~40,000 células en 87 μ l de medio. Se añadieron las células a la mezcla de ADN-JetPEI I[®] (87 μ l de células y 13 μ l de mezcla de ADN-JetPEI I[®]/pocillo) y se transfirió el volumen final en placas de 96 pocillos.

15 Después de incubar durante una noche a 37°C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5%, se retiró el medio y se reemplazó el jetPEI[®] con 90 μ l de medio que contenía FBS al 5% y pen/estrep al 1%. Se añadieron a las células 10 μ l de una dilución seriada de anticuerpo en DPBS que se había
20 preincubado durante 30 minutos a temperatura ambiente con un volumen igual de IL-17C recombinante purificada (ya sea IL-17C humana (Novus, n.º NBP1-42910), mIL-17C de ratón (R&D Systems, n.º 2306-ml-025) o IL-17C de cinomolgo (producida en el laboratorio)). La concentración final de
25 IL-17C fue de 0.5 ng/ml.

Tras incubar las placas a 37°C en una incubadora de

CO₂, se añadieron 100 µl de SteadyLite Plus (Perkin Elmer) seguido de la lectura de la luminiscencia en el dispositivo Envision (Perkin Elmer).

Ambos anticuerpos redujeron de manera eficaz la
5 activación del gen indicador de NF-κB mediada por IL-17RE en presencia de IL-17C humana, de ratón y de cinomolgo. Pueden encontrarse los resultados respectivos en la fila 5 de la tabla 2 y la tabla 3, respectivamente.

Ejemplo 5: Expresión génica dirigida por IL-17C en
10 **queratinocitos humanos primarios**

Los queratinocitos expresan de manera endógena los receptores IL-17RE e IL-17RA, que son necesarios para la señalización funcional de IL-17C. Por lo tanto, se usaron queratinocitos primarios humanos procedentes de individuos
15 sanos y queratinocitos primarios de ratón procedentes de ratones C57BL/6 para determinar la capacidad de la IgG1 MAB n.º 1 y la IgG1 MAB n.º 2 para inhibir la actividad biológica de IL-17C humana y de ratón, respectivamente, en un contexto más fisiológico.

20 Se obtuvieron NHEK (queratinocitos epidérmicos humanos normales) de Lonza y se cultivaron en medio de crecimiento de queratinocitos con suplementos (kit KGM-Gold™ Bullet, Lonza) siguiendo el protocolo del fabricante. Se descongelaron NHEK que se subcultivaron y criopreservaron
25 en el pase 3 y se sembraron inmediatamente en medio de cultivo celular KGM a razón de 30,000 células/pocillo en

una placa de cultivo de 96 pocillos. Tras 2 días, se retiró el medio y se cambió a KGM-Gold sin hidrocortisona antes de añadir hIL-17C (Novus, n.º NBP1-42910) y hTNF α (Peprotech, n.º 300-01A) a concentraciones finales de 10 ng/ml cada uno.

Para probar los anticuerpos, en primer lugar se incubó la IL-17C humana previamente durante 30 minutos a temperatura ambiente con un volumen igual de una dilución seriada de anticuerpo preparada en DPBS. Las células se estimularon con IL-17C recombinante (preincubada con o sin una dilución de anticuerpo) en presencia de TNF α . Se sabe que la coestimulación con IL-17C y TNF α da como resultado una inducción sinérgica de diversos genes y se demostró que era necesaria, ya que solo IL-17C tiene un efecto limitado sobre la expresión de los genes investigados.

Las células se cultivaron durante 48 horas y después se extrajo el ARN total usando el kit RNeasy 96 (Qiagen), se retrotranscribió usando reactivos de retrotranscripción Taqman[®] (Applied Biosystems) y se determinó la expresión de los genes de beta-defensina 2 DEFB4A (humana) o CSF3 (mouse) mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR). En resumen, se prepararon reacciones para la PCR de 10 μ l usando mezcla maestra para PCR universal Taqman[®]/No AmpErase[®] UNG y conjuntos de cebador/sonda de expresión génica de ensayo bajo demanda prediseñados para DEF4B o CSF3 (n.º Hs00823638_m1, todos de

Applied Biosystems). La qPCR se llevó a cabo en el instrumento para PCR en tiempo real ViiA7™ (Applied Biosystems). La expresión génica se normalizó para un gen constitutivo, β -actina (conjunto de cebadores Taqman n.º 4310881E) o GAPDH (conjunto de cebadores Taqman n.º 4310893E).

Se demostró que ambos anticuerpos (MAB n.º 1 y MAB n.º 2) reducen de manera eficaz la expresión génica de 2 DEFB4A (humano) o CSF3 (ratón) y se confirmó su capacidad para neutralizar la actividad biológica de IL-17C humana y también IL-17C de ratón (tabla 2 y tabla 3).

Sumario de la caracterización funcional *in vitro*:

Los resultados respectivos de las pruebas *in vitro* se resumen en la tabla 2 para el MAB n.º 1 y en la tabla 3 para el MAB n.º 2. Las secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos de las regiones variables y las CDR de estos dos anticuerpos se muestran en la tabla 1. Ambos anticuerpos satisficieron los respectivos criterios y se tomaron en consideración como moléculas potenciales para desarrollo clínico.

Tabla 2: Resumen de la caracterización *in vitro* del MAB n.º 1

MAB n.º 1	IL-17C humana	IL-17C de ratón	IL-17C de cinomolgo
Afinidad monovalente	$K_D = 3950 \pm 50 \text{ pM (n=2)}$	$K_D = 28000 \pm 4000 \text{ pM (n=2)}$	$K_D = 22000 \pm 100 \text{ pM (n=2)}$

SET (Fab)			
Afinidad aparente SET (IgG)	$CE_{50} = 19 \pm 6.9 \text{ pM (n=3)}$	$CE_{50} = 387 \pm 63 \text{ pM (n=3)}$	$CE_{50} = 257 \pm 59 \text{ pM}$
Ensayo de inhibición de receptor - formato Fab	$CI_{50} = 2900 \text{ pM}$	$CI_{50} = 6000 \text{ pM}$	$CI_{50} = 2700 \text{ pM}$
Ensayo de inhibición de receptor - formato IgG	$CI_{50} = 59 \text{ pM}$	$CI_{50} = 55 \text{ pM}$	$CI_{50} = 44 \text{ pM}$
Ensayo indicador de NF- κ B	$CI_{50} = 31.3 \pm 12.1 \text{ pM (n=3)}$	$CI_{50} = 47.6 \pm 9.4 \text{ pM (n=3)}$	$CI_{50} = 12.8 \pm 1.9 \text{ pM (n=3)}$
Ensayo de queratinocitos	$CI_{50} = 319.2 \pm 86.3 \text{ pM (n=3)}$	$CI_{50} = 112.1 \pm 26.7 \text{ pM (n=3)}$	n.d.

Tabla 3: Resumen de la caracterización *in vitro* del MAB n.º 2

MAB n.º 2	IL-17C humana	IL-17C de ratón	IL-17C de cinomolgo
Afinidad monovalente SET (Fab)	$K_D = 37 \pm 17 \text{ pM (n=2)}$	$K_D = 460 \pm 90 \text{ pM (n=2)}$	$K_D = 63 \pm 20 \text{ pM (n=2)}$

Afinidad aparente SET (IgG)	$CE_{50} = 16 \pm 4$ pM (n=3)	$CE_{50} = 323 \pm 12$ pM (n=3)	NT
Ensayo de inhibición de receptor - formato Fab	$CI_{50} = 76$ pM	$CI_{50} = 150$ pM	$CI_{50} = 50$ pM
Ensayo de inhibición de receptor - formato IgG	$CI_{50} = 58$ pM	$CI_{50} = 48$ pM	$CI_{50} = 57$ pM
Ensayo indicador de NF- κ B	$CI_{50} = 18.5 \pm 2.2$ pM (n=3)	$CI_{50} = 64.8 \pm 8.6$ pM (n=3)	$CI_{50} = 12.9 \pm 4.5$ pM (n=3)
Ensayo de queratinocitos	$CI_{50} = 279.9 \pm 161.7$ pM (n=3)	$CI_{50} = 51.0 \pm 9.0$ pM (n=3)	n.d.

Ejemplo 6: Ensayo de competición cruzada basado en ELISA

Puede detectarse la competición cruzada de un anticuerpo anti-IL-17C u otro agente de unión a IL-17C usando un ensayo ELISA de acuerdo con el siguiente procedimiento convencional.

El principio general del ensayo ELISA implica recubrir un anticuerpo anti-IL-17C (tal como MAB n.º 1 o MAB n.º 2)

sobre los pocillos de una placa de ELISA. Después, se añade una cantidad en exceso de un segundo anticuerpo anti-IL-17C con competición cruzada en solución (es decir, no unido a la placa de ELISA). Posteriormente, se añadió una cantidad
5 limitada de IL-17C-Fc a los pocillos.

El anticuerpo que se encuentra recubierto sobre los pocillos y el anticuerpo en solución competirá por la unión al limitado número de moléculas de IL-17C. Después, se lava la placa para eliminar las moléculas de IL-17C que no se
10 han unido al anticuerpo recubierto y también para eliminar el segundo anticuerpo en fase de solución, así como cualquier complejo formado entre el segundo anticuerpo en fase de solución e IL-17C. Después, se mide la cantidad de IL-17C unida usando un reactivo de detección de IL-17C
15 adecuado. Por lo tanto, puede fusionarse IL-17C con un marcador, por ejemplo, Fc, Flag, etc. que puede detectarse mediante un agente específico para el marcador.

Un anticuerpo en solución que compita de manera cruzada con el anticuerpo recubierto será capaz de provocar
20 una reducción en el número de moléculas de IL-17C a las que pueda unirse el anticuerpo recubierto en relación con el número de moléculas de IL-17C a las que el anticuerpo recubierto puede unirse en ausencia del segundo anticuerpo en fase de solución.

25 Este ensayo se describe con más detalle a continuación para dos anticuerpos, denominados Ab-X y Ab-Y. En caso de

que se seleccione Ab-X para que sea el anticuerpo inmovilizado, este se recubre sobre los pocillos de la placa de ELISA, tras lo cual se bloquean las placas con una solución de bloqueo adecuada para minimizar la unión no
5 específica de reactivos que se añaden posteriormente. Después, se añade una cantidad en exceso de Ab-Y a la placa de ELISA, de tal forma que los moles de sitios de unión a IL-17C de Ab-Y por pocillo son al menos 10 veces mayores que los moles de sitios de unión a IL-17C que se usan, por
10 pocillo, durante el recubrimiento de la placa de ELISA. Se añade IL-17C, de tal forma que los moles de IL-17C añadidos por pocillo eran al menos 25 veces menores que los moles de sitios de unión a IL-17C de Ab-X que se usan para recubrir cada pocillo. Tras un periodo de incubación adecuado, se
15 lava la placa de ELISA y se añade un reactivo de detección específico para el antígeno de IL-17C para medir la cantidad de moléculas de IL-17C que se unen específicamente al anticuerpo anti-IL-17C recubierto (en este caso, Ab-X). La señal de fondo para el ensayo se define como la señal
20 obtenida en los pocillos con el anticuerpo recubierto (en este caso, Ab-X), el segundo anticuerpo en fase de solución (en este caso, Ab-Y), solo tampón (es decir, sin IL-17C) y reactivos de detección. La señal de control positivo para el ensayo se define como la señal obtenida en los pocillos
25 con el anticuerpo recubierto (en este caso, Ab-X), el segundo anticuerpo en fase de solución, solo tampón (Es

decir, sin segundo anticuerpo en fase de solución) y reactivos de detección de IL-17C. El ensayo ELISA necesita llevarse a cabo de tal modo que tenga una señal de control positivo de al menos 6 veces la señal de fondo.

5 Para evitar cualquier falso positivo (por ejemplo, afinidades significativamente diferentes entre Ab-X y Ab-Y para IL-17C) que sea el resultado de qué anticuerpo usar como anticuerpo de recubrimiento y cuál usar como segundo anticuerpo (competidor), el ensayo de bloqueo cruzado ha de
10 ejecutarse en dos formatos: 1) el formato 1 es donde Ab-X es el anticuerpo que se recubre sobre la placa de ELISA y Ab-Y es el anticuerpo competidor que se encuentra en solución y 2) el formato 2 es donde Ab-Y es el anticuerpo que se recubre sobre la placa de ELISA y Ab-X es el
15 anticuerpo competidor que se encuentra en solución.

Ejemplo 7: Modelo de psoriasis inducida por IL-23 en ratones

Para examinar la eficacia *in vivo* y el potencial terapéutico, ambos anticuerpos candidatos se evaluaron
20 adicionalmente en un modelo de psoriasis inducida por IL-23 en ratones.

El modelo de psoriasis inducida por IL-23 en ratones se llevó a cabo esencialmente como se describe por Rizzo H *et al.* J Immunol (2011) Vol. 186(3) págs. 1495-1502.

25 En resumen, se indujeron lesiones en ratones Balb/C mediante inyección intradérmica de IL-23 en las orejas (1

μg) durante 4 días consecutivos (día 1 a día 4). Se llevó a cabo la medición macroscópica del espesor de la oreja a diario hasta el día 5, en el que se sacrificó a los ratones. Al sacrificarlos, se tomaron muestras de los pabellones auriculares y se cortaron longitudinalmente en 2 mitades. Una mitad se fijó en formalina para un análisis histológico en profundidad del espesor de epidérmico/dérmico de la piel de la oreja. La segunda mitad se sumergió en RNAlater para el análisis por reacción en cadena de la polimerasa de retrotranscripción cuantitativa (qRT-PCR) de los niveles de expresión de ARNm de citocinas proinflamatorias relevantes para la enfermedad, IL-17A, IL-22 e IL-1β y las proteínas antimicrobianas LCN2, S100A8 y S100A9. Se trató a grupos (n=10) de ratones a los que se inyectó IL-23 con los anticuerpos MAB n.º 1 o MAB n.º 2 que se administraron dos veces *i.p.* a una dosis de 10 mg/kg (una vez 3 días antes y una vez justo antes de la primera inyección intradérmica de IL-23).

Cada anticuerpo se probó en 2 experimentos individuales divididos a lo largo de 3 estudios diferentes. En cada estudio, se incluyeron los siguientes grupos de control (n=10 cada uno):

Un grupo de control de ratones no recibió inyecciones diarias de IL-23 pero en cambio, recibió una inyección intradérmica diaria del mismo volumen de una solución de BSA/PBS. Este grupo fue tratado con un anticuerpo de

isotipo de control negativo, MOR03207 (2x 10 mg/kg, i.p.).

Para cada uno de los estudios, se efectuó un seguimiento macroscópico del grosor de la oreja con el paso del tiempo y se usaron puntos de datos individuales por cada animal para determinar el % de prevención del engrosamiento mediado por IL-23. Los datos de expresión de qPCR se expresaron usando la ecuación para RQ (cantidad relativa) ($Rq=2^{-\Delta Ct}$ donde $\Delta Ct = Ct \text{ (gen de interés)} - Ct \text{ (gen constitutivo)}$) tras la normalización a los niveles de expresión de ciclofilina A usados como gen constitutivo. Para todas las mediciones, se compararon los datos de media $\pm$ EEM de los grupos con un análisis de la varianza de una vía (ANOVA) y la prueba post hoc de comparación múltiple de Dunnett usando el programa informático PRISM. Un valor "p" de < 0.05 se consideró estadísticamente significativo (*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$; ns: no significativo)

En resumen, la administración de ambas IgG candidatas, MAB n.º 1 y MAB n.º 2 (2x10 mg/kg) mejoró la inflamación de la piel inducida por IL-23, demostrando la eficacia *in vivo* y el potencial terapéutico de ambos anticuerpos. Ambos anticuerpos tuvieron efectos similares a nivel del engrosamiento epidérmico inducido por IL-23 y un impacto similar a nivel de la expresión génica inducida por IL-23. (véase la tabla 4).

Tabla 4: Resumen de la eficacia *in vivo* en el modelo de IL-23

	MAB n.º 1	MAB n.º 2
% de prevención del espesor macroscópico de la oreja (media y significación en 2-3 estudios)	-34 Significativo en 2 de 2 estudios	-6 No significativo en 2 de 2 estudios
% de prevención del espesor epidérmico (media y significación en 2-3 estudios)	-62 Significativo en 2 de 2 estudios	-50 Significativo en 2 de 2 estudios
Número de genes relacionados con la enfermedad reducidos de manera significativa (en cada uno de los 3 estudios efectuados)	nt / 3 / 6	1 / 6 / nt

Ejemplo 8: Modelo de ratón de MC903 de dermatitis atópica

Se examinó la eficacia del anticuerpo MAB n.º 1 en la dermatitis atópica en un modelo de ratón de inflamación cutánea no infecciosa de dermatitis atópica, donde la aplicación tópica del análogo de vitamina D3 bajo en calcio, MC903 (calcipotriol) induce lesiones similares a la dermatitis atópica, caracterizadas por una piel enrojecida y descamada, acompañada por hiperplasia epidérmica e

infiltración dérmica de diversos tipos celulares, así como un aumento de la citocina Th2 en la piel e IgE sérica elevada (Li M *et al.* Proc Natl Acad Sci USA (2006) Vol. 103(31) págs. 11736-11741; Li M *et al.* J Invest Dermatol. 5 (2009) Vol. 129(2). págs. 498-502).

8.1 Animales

Se obtuvieron ratones BALB/c (hembra, 8 semanas de edad) de Janvier Labs (Francia). Los ratones se mantuvieron con un ciclo de 12 horas luz/oscuridad (0700-1900). La 10 temperatura se mantuvo a 22°C y se les proporcionó libre acceso al alimento y el agua.

8.2. Procedimientos experimentales

Para inducir una respuesta similar a la DA, se aplicaron por vía tópica 2 nmol de MC903 (Tocris, disuelto 15 en etanol) en un volumen de 20 µL en ambas orejas de los ratones durante 5 días consecutivos. Un grupo de control sin enfermedad recibió la misma cantidad de etanol (EtOH).

La gravedad de la inflamación cutánea (eritema y espesamiento) se observó diariamente. El espesor de las 20 orejas se midió con un calibre electrónico (Mitutoyo). La inflamación se evaluó adicionalmente usando una técnica de obtención de imágenes *in vivo*. Para tal fin, se administró una sonda Prosense 680 (1.6 nmol, Perkin Elmer) por vía intraperitoneal 24 horas antes de la obtención de imágenes. 25 La obtención de imágenes se llevó a cabo con el Sistema de obtención de imágenes Xtrem In-vivo de Bruker. Las imágenes

se capturaron mediante una cámara CCD de 4MP altamente enfriada (detención-f 1.1, silo 2x2, 5 s de tiempo de adquisición, Ex 630 nm, Em 700 nm). Para el co-registro anatómico, se tomó una imagen de reflejo (detención-f 2.8, 5 0.175 s de tiempo de adquisición). Todas las imágenes se tomaron con un campo de visión de 190x190 y las imágenes se analizaron usando el programa informático Molecular Imaging versión 7.1 (Bruker Biospin, Billerica, MA, EE. UU.). Para cada grupo, los valores medios y error estándar de la media 10 (eem) se calculó usando para cada ratón el valor medio de la oreja izquierda y derecha.

En el sacrificio, se recogieron muestras de piel de la oreja y se fijaron en formaldehído al 4% antes de incluirlas en parafina. Se tiñeron cortes de 4 µm de 15 espesor con hematoxilina y eosina (tinción H&E) para la evaluación histomorfométrica del espesor epidérmico mediante análisis de imagen con software Sisn'Com (Francia). Se midieron cinco campos por oreja (campo de alta potencia x20) que abarcaban la oreja completa desde la 20 parte superior hasta la interior y se promediaron los 5 valores por oreja y por ratón (oreja izquierda/derecha). Se preparó para la tinción IHC de IL-17C un conjunto adicional de secciones de tejido usando el anticuerpo MAB biotinilado anti-IL-17C (y el anticuerpo de control negativo de isotipo 25 MOR03207). El procesamiento y la tinción se llevaron a cabo esencialmente como se ha descrito anteriormente.

También se tomaron muestras de piel para el análisis de la expresión de citocinas usando qPCR o ELISA. Las piezas de tejido de oreja para el análisis genético de qPCR se sumergieron en solución de estabilización RNALater® (Ambion) y se almacenaron a -20°C. Se congelaron inmediatamente las muestras de piel de oreja en N2 líquido para la cuantificación a nivel de proteínas y se almacenaron a -80°C. Para el análisis de la expresión genética, se rompió el tejido y se sometió a lisis en una solución de lisis de ARN usando el homogeneizador Precellys (microtubos llenados con perlas de ceramida de 1.4 mm, 3 veces 3 ciclos de 15 s a 6000 rpm). El ARN total se extrajo adicionalmente usando el Kit de ARN de NucleoSpin® según las instrucciones del fabricante (Macherey-Nagel) y se retrotranscribieron 300 ng usando el Kit de Transcripción de ADNc de Alta capacidad de Applied Biosystems™. Se usaron 5 µL de ADNc diluido 10 veces en reacciones de PCR cuantitativa en tiempo real usando la tecnología SYBR Green con cebadores específicos para los genes de Qiagen. La qPCR se llevó a cabo en el sistema para PCR en tiempo real ViiA™ 7 (Applied Biosystems). La expresión génica se normalizó a la expresión de 3 genes constitutivos diferentes (ciclofilina, b-actina y GAPDH) y se expresó como el nivel de ARNm relativo de la expresión génica específica obtenida usando el método $2^{-\Delta Ct}$, con $\Delta Ct = Ct_{\text{gen}} - \text{Mediageo}$ valor de Ct (genes constitutivos). Para la cuantificación de la

expresión a nivel proteínico, se rompieron en primer lugar los tejidos y se sometieron a lisis en 250 µL de tampón de lisis (Reactivo de extracción de proteínas de tejidos T-PER™ (Pierce) complementado con cóctel inhibidor de proteasas (Roche) y cóctel inhibidor de fosfatasas Halt™ (Pierce)) usando el homogeneizador Precellys (microtubos llenados con 2.8 mm de perlas de metal, 10 min. 14000 rpm a 4°C). La cantidad de TSLP en las orejas se determinó usando un kit de ELISA DuoSet de ratón con TSLP de R&D Systems. La cantidad se normalizó a un contenido total de proteínas en lisado que se determinó usando reactivo de ensayo proteínico Coomassie (Thermo Fisher) en referencia al patrón proteínico de BSA. Los datos se expresaron como la cantidad de citocina en la oreja que se calculó usando la fórmula: concentración de citocina en la muestra / concentración de proteína en la muestral + contenido proteínico total en la oreja.

La importancia del efecto de un tratamiento sobre cada una de las lecturas se evaluó con el programa informático Prism® usando ANOVA de una vía seguido por un ensayo post-hoc de comparación múltiple de Dunnett frente al grupo de control con MC903 + MOR03207 siendo *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

8.3. Eficacia del MAB n.º 1 en un modelo de ratón de dermatitis atópica (profiláctica)

Se evaluó la eficacia de diversas dosis de MAB n.º 1

en el modelo de dermatitis atópica por MC903 en una situación profiláctica. En resumen, se indujeron lesiones en ratones BALB/c mediante administración tópica de 2 nmol de MC903 (disuelto en etanol) en ambas orejas durante 5 días consecutivos; los ratones se sacrificaron en el día 8. El MAB n.º 1 se administró por vía i.p. 3 veces, es decir, 3 días antes, al inicio y 4 días después de la primera aplicación de MC903. Se evaluaron los efectos en la hinchazón de la oreja, la inflamación de la oreja, la hiperplasia epidérmica, el espesor dérmico y la expresión génica. Un grupo de ratones que recibió un anticuerpo de control negativo de isotipo (MOR03207) sirvió como comparador. Como comparador positivo se usó dexametasona (5 mg/kg en metilcelulosa al 0.5%, administrada a diario por vía oral (p.o.) desde el primer día de aplicación de MC903). Los ratones se dividieron de forma aleatoria en grupos iguales (n=10).

Se efectuó un seguimiento de la inflamación de la piel (eritema y engrosamiento) durante el transcurso del experimento. El espesor macroscópico de la oreja se midió usando un calibre de espesor Mitutoyo durante el transcurso del experimento. Además, la inflamación se evaluó en el día 5 usando una técnica de obtención de imágenes *in vivo*, como se describe en el punto 8.2).

El etanol (como control de vehículo) no tuvo efecto en las orejas. Por el contrario, las orejas tratadas con MC903

se enrojecieron e hincharon. El tratamiento con MAB n.º 1 a dosis de 2 mg/kg o mayores previnieron significativamente el engrosamiento de la oreja. El efecto del MAB n.º 1 fue máximo a una dosis de 10 mg/kg y fue comparable al efecto de la dexametasona (figura 1). En línea con estas observaciones, la inflamación de la oreja (evaluada tomando imágenes in vivo en el día 5) aumentó claramente en los animales tratados con MC903 y se redujo con el MAB n.º 1 con un efecto significativo y prácticamente máximo observándose a una dosis de 10 mg/kg (figura 2).

Para confirmar la reducción del espesor de la oreja mediante el MAB n.º 1, se tiñeron secciones histológicas de las orejas recogidas en el día 8 con hematoxilina y eosina para la evaluación histofotométrica del espesor epidérmico y dérmico. Se capturaron los valores de cinco campos por oreja que abarcaban la oreja completa desde la parte superior hasta la inferior y se promediaron por cada ratón. El MAB n.º 1 a dosis de 10 mg/kg y mayores previno significativamente el aumento del espesor de la capa tanto dérmica como epidérmica (figura 3).

8.3.1 Efecto del MAB n.º 1 en la expresión génica

Para caracterizar adicionalmente el efecto del MAB n.º 1 en el modelo de inflamación de la piel similar a la hepatitis atópica MC903, se analizó la expresión de diversos genes relevantes para la dermatitis atópica a nivel de ARNm mediante qPCR o a nivel de proteína mediante

ensayo inmunosorbente ligado a enzimas. Los niveles de expresión de proteína de TSLP e IL-33 en las orejas y el nivel de TARC en plasma aumentaron mediante la aplicación de MC903 y se inhibieron significativamente tras el
5 tratamiento con MAB n.º 1 a dosis de 10 mg/kg o mayores (véase la figura 4). Se observó un efecto inhibidor similar con MAB n.º 1 en varios genes diferentes que se regularon positivamente en las orejas tratadas con MC903, como IL-31 (una citocina ligada con el picor en la dermatitis
10 atópica), la citocina de Th2, IL-4 y otros genes que se ha demostrado que están regulados positivamente en la dermatitis atópica humana, tales como S100A8/9 e IFN- γ . Por el contrario, se demostró que el MAB n.º 1 previene la regulación negativa de FLG2 en las orejas tratadas con
15 MC903, lo que podría sugerir un papel potencial del MAB n.º 1 para restaurar la función de barrera.

8.4 Eficacia del MAB n.º 1 en un modelo de ratón de dermatitis atópica (terapéutica)

Se evaluó la eficacia de diversas dosis de MAB n.º 1
20 en el modelo de dermatitis atópica por MC903 en una situación terapéutica más relevante para la enfermedad. En resumen, se indujeron lesiones en ratones BALB/c antes de iniciar cualquier tratamiento mediante administración tópica de 2 nmol de MC903 (disuelto en etanol) en ambas
25 orejas durante 5 días consecutivos. El MAB n.º 1 se administró por vía i.p. 4 veces, siendo la primera

administración en el último día de aplicación de MC903 en la piel (día 5) y los siguientes en el día 8, 12 y 15. Se sacrificó a los ratones en el día 16. Se evaluaron los efectos en la hinchazón de la oreja, la inflamación de la oreja, la hiperplasia epidérmica, el espesor dérmico y la expresión génica. Además, también se evaluó el efecto del flujo de entrada de células inmunitarias (eosinófilos, linfocitos T y mastocitos). Un grupo de ratones que recibió un anticuerpo de control negativo de isotipo (MOR03207) sirvió como comparador. Como comparador activo se usó dexametasona (1 mg/kg en metilcelulosa al 0.5%, administrada p.o. comenzando en el último día de aplicación de MC903 en el día 5 y a partir de entonces, desde el día 8 al 12 y desde el día 15 al 16).

8.4.1 Efecto de MAB n.º 1 en el espesor macroscópico y la inflamación de la oreja

El espesor macroscópico de la oreja se midió usando un calibre de espesor Mitutoyo durante el transcurso del experimento. La aplicación tópica de MC903 en las orejas provocó un aumento marcado en el espesor de la oreja en el día 3 en comparación con las orejas tratadas con etanol (como control de vehículo para MC903). La actividad de la enfermedad se había inducido bien en el día 5 (es decir, el día del primer tratamiento) y continuó evolucionando posteriormente (incluso cuando se había detenido la aplicación de MC903) como resultó evidente por un aumento

continuado en la hinchazón de la oreja en el grupo tratado con el anticuerpo de control negativo, MOR03207 (figura 5). El tratamiento con el MAB n.º 1 a dosis de 0.4 mg/kg o mayores redujeron significativamente el engrosamiento de la oreja en el día 12, teniendo las dosis mayores del MAB n.º 1 un efecto más fuerte y reduciendo el espesor de la oreja en puntos de tiempo incluso más tempranos (en el día 8 para el MAB n.º 1 a 50 mg/kg y en el día 10 para las dosis de 10 y 2 mg/kg). En línea con estas observaciones, la inflamación de la oreja evaluada tomando imágenes *in vivo* (como se ha determinado en el punto 8.2) en el día 12, seguía aumentada en los animales tratados con anticuerpo de control negativo y se redujo significativamente mediante MAB n.º 1 a todas las dosis, observándose un efecto máximo a una dosis de 2 mg/kg (figura 6).

8.4.2 Efecto del MAB n.º 1 en el espesor epidérmico/dérmico de la oreja

Para confirmar la reducción del espesor de la oreja mediante el MAB n.º 1, se tiñeron secciones histológicas de las orejas recogidas en el día 16 con hematoxilina y eosina para la evaluación histofotométrica del espesor epidérmico y dérmico. El MAB n.º 1 a dosis de 2 mg/kg y mayores redujo fuertemente el aumento del espesor de la capa tanto dérmica como epidérmica, en línea con las mediciones macroscópicas del espesor de la oreja (figura 7).

8.4.3 Efecto del MAB n.º 1 en la infiltración dérmica

de células

Para caracterizar adicionalmente el efecto del MAB n.º 1 en los procesos de enfermedad en el modelo de dermatitis atópica por MC903, los presentes inventores evaluaron el efecto en infiltraciones de células. Más específicamente, los presentes inventores evaluaron el efecto en eosinófilos, linfocitos T y mastocitos mediante inmunohistoquímica (IHC) y posterior cuantificación del área que se tiñó con anticuerpos que, respectivamente, detectan peroxidasa de eosinófilos, el marcador de linfocitos T CD3 y triptasas de mastocitos (para detalles, véase (Marsais, 2016)). En línea con el aumento de la inflamación y el espesor de la oreja, la infiltración de eosinófilos, linfocitos T y en menor medida mastocitos siguió siendo prominente en el día 16 en orejas de ratones en los que se indujo la actividad de la enfermedad mediante MC903. El tratamiento con el MAB n.º 1 redujo la infiltración dérmica de los tres tipos celulares examinados (figura 8). Se observó una reducción significativa en el número de eosinófilos y linfocitos T infiltrados a todas las dosis de MAB n.º 1 ensayadas, teniendo la dosis más alta de 50 mg/kg el efecto reductor más fuerte del flujo de entrada de estos tipos celulares, hasta niveles comparables al efecto de la dexametasona. El efecto en la infiltración de mastocitos fue en general más débil, pero aún significativo: el flujo de entrada se redujo

significativamente con el MAB n.º 1 a las dosis más elevadas de 50 y 10 mg/kg.

8.4.4 Efecto del MAB n.º 1 en la expresión génica

Se analizó la expresión en muestras de piel de la oreja o de plasma recogidas en el día 16 mediante qPCR para
5 ocho genes relevantes para la enfermedad o mediante ELISA para TSLP e IL-33 producidas en las orejas y TARC en plasma, como se describe en el punto 8.2.

No pudo observarse una expresión diferencial
10 significativa para la mayoría de los genes analizados entre los ratones de control sin enfermedad tratados con EtOH y los ratones en los que se indujo la enfermedad mediante la aplicación de MC903 durante los primeros 5 días. Solo siguieron aumentados los niveles de proteína de IL-33 y de
15 ARNm de IL-4, S100A9 e IFN- γ . Los niveles de expresión aumentados para estos genes (salvo para IFN- γ) se redujeron mediante el tratamiento con el MAB n.º 1, tal como se muestra en la figura 9 a todos los niveles de dosis.

8.5. Resultados

20 El MAB n.º 1 previno la generación de una inflamación de la piel similar a la dermatitis atópica en el modelo de MC903, con un impacto significativo en el engrosamiento epidérmico y dérmico, la inflamación y la expresión génica similar a linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Th2) cuando
25 se administró de manera profiláctica a 3x10 mg/kg por vía intraperitoneal (i.p.). En este modelo se observaron

efectos significativos en el espesor macroscópico de la oreja a dosis de 3x2 mg/kg (i.p.). Asimismo, en el modelo de MC903 terapéutico, el MAB n.º 1 mejoró la inflamación de la piel. Se observaron efectos terapéuticos significativos en el espesor macroscópico de la oreja, el engrosamiento epidérmico, la inflamación y el flujo de entrada de eosinófilos y linfocitos T a dosis de 4x0.4 mg/kg (i.p.), hasta dosis de 4x2 hasta 10 mg/kg (i.p.).

Ejemplo 9: Modelo de ratón de cola escamosa de dermatitis atópica

Se evaluó la eficacia del anticuerpo MAB n.º 1 en el modelo de cola escamosa. Los ratones con cola escamosa tienen una mutación en los genes Flg y Matt ($\text{Matt}^{\text{ma/ma}}\text{Flg}^{\text{ft/ft}}$) que dan como resultado una disfunción de la barrera de la piel. Estos ratones desarrollan de manera espontánea atopía y dermatitis progresiva, caracterizada por un fenotipo inflamatorio Th2/Th17 mixto y reproducen características clave de la DA en el ser humano.

9.1. Animales y procedimientos experimentales

Se usaron ratones con cola escamosa ($\text{Matt}^{\text{ma/ma}}\text{Flg}^{\text{ft/ft}}$) en un origen congénico de C57BL/6J como se describe en Fallon et al (2009) Nat Genet. 41(5): 602-608 y Saunders et al (2013) J Allergy Clin Immunol 132(5): 1121-1129. Se asignaron aleatoriamente a ratones con cola escamosa hembra de 9-10 semanas de edad a cuatro grupos (8 ratones por grupo) y se trataron durante 6 semanas del siguiente modo:

- Grupo I: Anticuerpo de control de isotipo negativo (MOR03207) (30 mg/kg, ip dos veces a la semana x 6 semanas)

- Grupo II: MAB n.º 1 (3 mg/kg, ip dos veces a la
5 semana x 6 semanas)

- Grupo III: MAB n.º 1 (30 mg/kg, ip dos veces a la semana x 6 semanas)

- Grupo IV: Dexametasona 2 mg/kg (ip dos veces a la semana x 6 semanas) como comparador activo

10 Se puntuó la gravedad de la inflamación de la piel similar a la DA usando los criterios diagnósticos macroscópicos adaptados de la evaluación de la piel en el modelo de ratón NC/Nga como se describe en Saunders et al (2013) J Allergy Clin Immunol 132(5): 1121-1129. En
15 resumen, se aplicó un sistema de puntuación (0: ninguno; 1: leve; 2: moderado; 3: marcado) para los signos de eritema, excoriación y escamado. Se calcularon las puntuaciones totales para cada ratón (con un máximo de 9) a partir de la suma de las puntuaciones individuales para cada uno de los
20 tres parámetros.

La aparición de lesión eccematosa en la piel del párpado se monitorizó al final del estudio y se puntuó por separado la gravedad de la blefaritis (0: normal, 1: eritema y/o edema del párpado, 2: eritema, edema y
25 descamado del párpado, 3: eritema, edema, descamado y erosión del párpado). La puntuación máxima de blefaritis

(media de ambos ojos) para cada ratón es 3.

9.2. Eficacia del MAB n.º 1 en el modelo de ratón de cola escamosa de DA

La puntuación clínica de la inflamación de la piel
5 demuestra que los ratones de cola escamosa tenían signos de
dermatitis de tipo eccematoso espontánea al inicio del
tratamiento que progresó adicionalmente durante el periodo
de seguimiento de 6 semanas hasta dar una dermatitis
evidente, en animales no tratados. El tratamiento con el
10 MAB n.º 1 reduce la progresión con un efecto significativo
comparable al efecto de la dexametasona observado con la
dosis más alta probada de 30 mg/kg (figura 10). Se observó
un efecto similar del MAB n.º 1 a nivel de blefaritis al
final del tratamiento (figura 11).

15 Se hace constar que con relación a esta fecha, el
mejor método conocido por la solicitante para llevar a la
práctica la citada invención, es el que resulta claro de la
presente descripción de la invención.