

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 223**

51 Int. Cl.:

C07K 16/24 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2008 E 11168730 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2392597**

54 Título: **Antagonistas de IL-17A, IL-17F e IL-23P19 y procedimientos de uso**

30 Prioridad:

27.04.2007 US 914681 P

27.04.2007 US 914663 P

27.04.2007 US 741189

13.06.2007 US 762738

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.06.2014

73 Titular/es:

ZYMOGENETICS, INC. (100.0%)

1201 Eastlake Avenue East

Seattle, Washington 98102, US

72 Inventor/es:

LEWIS, KATHERINE E.;

PRESNELL, SCOTT R. y

LEVIN, STEVEN D.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 465 223 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de IL-17A, IL-17F e IL-23P19 y procedimientos de uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a la identificación y el aislamiento de antagonistas de IL-17A, IL-17F e IL-23 (mediante p19) y procedimientos de uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Las citocinas son proteínas pequeñas, solubles, que median en una diversidad de efectos biológicos, incluyendo la inducción de proliferación, desarrollo, diferenciación y/o migración de células inmunitarias, así como la regulación del crecimiento y diferenciación de muchos tipos celulares (véase, por ejemplo, Arai y col., Annu. Rev. Biochem. 59: 783 (1990); Mosmann, Curr. Opin. Immunol. 3: 311 (1991); Paul y Seder, Cell 76: 241 (1994)). Las funciones inmunitarias inducidas también pueden incluir una respuesta inflamatoria, caracterizada por una acumulación sistémica o local de células inmunitarias. Aunque tienen efectos protectores del huésped, estas respuestas inmunitarias pueden producir consecuencias patológicas cuando la respuesta implica inflamación excesiva y/o crónica, como en trastornos autoinmunitarios (tales como esclerosis múltiple) y cáncer/enfermedades neoplásicas (Oppenheim y Feldmann (eds.) Cytokine Reference, Academic Press, San Diego, CA (2001); von Andrian y Mackay New Engl. J. Med. 343: 1020 (2000); Davidson y Diamond, New Engl. J. Med. 345: 340 (2001); Lu y col., Mol. Cancer Res. 4: 221(2006); Dagleish y O'Byrne, Cancer Treat Res. 130: 1 (2006)).

20 IL-17A, IL-17F e IL-23 son citocinas implicadas en la inflamación. La interleucina 17A humana (también conocida como "IL-17A") es una citocina que estimula la expresión de interleucina 6 (IL-6), la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), interleucina-8 (IL-8), el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), y la expresión de prostaglandina E2, y desempeña un papel en la maduración preferente de precursores hematopoyéticos CD34+ en neutrófilos (Yao y col., J. Immunol. 155: 5483 (1995); Fossiez y col., J. Exp. Med. 183: 2593 (1996)). La interleucina 23 humana (también conocida como "IL-23") es una citocina que se ha indicado que promueve la proliferación de linfocitos T, en particular linfocitos T de memoria.

25 IL-17A e IL-17F comparten el 55 % de identidad (Kolls y Linden, 2004). Además de su similitud de secuencia, parece que ambas de estas citocinas se producen por tipos celulares similares, más notablemente linfocitos T CD4+ de memoria, activados. Véase, por ejemplo, Agarwal y col., "Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17" J. Biol. Chem. 278: 1910-191 (2003); véase también Langrish y col. "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation" J. Exp. Med. 201: 233-240 (2005); y Starnes y col. "Cutting edge: IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production" J. Immunol. 167: 4137-4140 (2001).

30 Aunque IL-17F comparte homología de secuencia con IL-17A, hay diferencias claves entre estas moléculas. Por ejemplo, se detecta ARNm de IL-17F en muchos tejidos diferentes (tales como hígado, pulmón, ovario, hígado fetal, mastocitos y basófilos), mientras que la expresión de IL-17A se restringe principalmente a linfocitos T. Véase Fossiez, F., y col., "T cell IL-17 induces stromal cells to produce pro-inflammatory and hematopoietic cytokines", J. Exp. Med. 183(6): 2593-2603, (1996); Toy, D. y col., "Cutting edge: IL-17 signals through a heterodimeric receptor complex", J. Immunol. 177(1): 36-39(2006). Adicionalmente, IL-17F se une con IL-17RA con una afinidad mucho menor que IL-17A.

35 Además, ambas se han implicado de forma similar como agentes contribuyentes a la progresión y patología de una diversidad de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias en seres humanos y en modelos de ratón de enfermedades humanas. Específicamente, IL-17A e IL-17F se han implicado como citocinas efectoras principales que desencadenan respuestas inflamatorias y por lo tanto contribuyen a varias enfermedades autoinflamatorias incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide y enfermedades inflamatorias del intestino.

40 Recientemente se ha mostrado que usando una combinación de un antagonista para IL-17A y un antagonista para IL-23, se previno la recaída en un modelo de ratón de esclerosis múltiple. Véase la Solicitud de Patente de Estados Unidos del mismo propietario que la presente Número de Serie 11/762.738, presentada el 13 de junio de 2007, y la Publicación WIPO Número 2007/147019, publicada el 21 de diciembre 2007. Sin embargo, existe la necesidad del tratamiento de trastornos inflamatorios que antagonizarían no solamente IL-17A e IL-23, sino también IL-17F. Las actividades *in vivo* demostradas de IL-23, IL-17A e IL-17F ilustran el potencial clínico o terapéutico de, y la necesidad de, antagonistas de IL-23, IL-17A e IL-17F. Específicamente, los anticuerpos que se unen con IL-23 y con IL-17A o IL-17F que inhiben las actividades inmunológicas tanto de IL-17A como de IL-17F poseerían dichas cualidades terapéuticas nuevas. La presente invención cumple esta necesidad proporcionando anticuerpos antagonistas y fragmentos de anticuerpo que se unen con IL-23, IL-17A e IL-17F, como se define en las reivindicaciones, incluyendo antagonistas que están comprendidos en una molécula. El documento WO 2007/027761 describe el tratamiento de enfermedad inflamatoria ocular autoinmunitaria mediante la administración de agentes que antagonizan una o ambas de la actividad de IL-17 e IL-23.

El documento US 2005/244874 describe procedimientos de tratamiento usando antagonistas de IL-17 y/o IL-23, y procedimientos para diagnosticar la propensión de un sujeto a desarrollar inflamación cutánea, en particular, psoriasis.

5 El documento WO 2004/071517 describe procedimientos de diagnóstico y tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios del sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal.

El documento WO 2005/010044 describe un heterodímero de IL-17 e IL-17F designado IL-17AF, y procedimientos para tratar trastornos cartilaginosos degenerativos y otras enfermedades inflamatorias.

McKenzie y col., Trends in Immunology, Vol. 27(1), 1 de enero de 2006, páginas 17-23, describen la ruta inmunitaria de IL-23/IL-17.

10 La presente invención aborda estas necesidades proporcionando antagonistas de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F e IL-23, como se define en las reivindicaciones. Son antagonistas proporcionados por la invención anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se unen con IL-17A e IL-17F, incluyendo anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con IL-17A e IL-17F, y anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se unen con la subunidad p19 de IL-23. La secuencia polinucleotídica de la IL-17A humana se muestra en SEC ID N°: 1 y la secuencia polipeptídica correspondiente se muestra en SEC ID N°: 2. La secuencia polinucleotídica de la subunidad p19 humana de IL-23 se muestra en SEC ID N°: 3 y la secuencia polipeptídica correspondiente se muestra en SEC ID N°: 4. La secuencia polinucleotídica de la IL-17F humana se muestra en SEC ID N°: 5 y la secuencia polipeptídica correspondiente se muestra en SEC ID N°: 6.

20 IL-17A es una citocina que estimula la expresión de IL-6, ICAM-1, IL-8, GM-CSF, y la expresión de prostaglandina E2, y desempeña un papel en la maduración preferente de precursores hematopoyéticos CD34+ a neutrófilos (Yao y col., J. Immunol. 155: 5483 (1995); Fossiez y col., J. Exp. Med. 183: 2593 (1996)).

25 Las citocinas proinflamatorias IL-17A e IL-17F tienen un alto grado de similitud de secuencia, comparten muchas propiedades biológicas y se producen ambas por linfocitos T activados. Se han implicado ambas como factores que contribuyen a la progresión de diversas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide y asma. De hecho, los reactivos que anulan la función de IL-17A alivian significativamente la incidencia y gravedad de la enfermedad en varios modelos de ratón de enfermedad humana. IL-17A media sus efectos mediante interacción con su receptor afin, el receptor de IL-17 (IL-17RA), y para IL-17F, IL-17RA. Por lo tanto, la presente invención contempla que un anticuerpo de reacción cruzada, también denominado en el presente documento de unión cruzada, puede ser útil como un antagonista tanto para IL-17A como para IL-17F, y por lo tanto para bloquear tanto IL-17A como IL-17F. En consecuencia, la presente invención aborda esta necesidad proporcionando moléculas terapéuticas (por ejemplo, anticuerpos) que pueden bloquear, inhibir, reducir, antagonizar o neutralizar la actividad tanto de IL-17A como de IL-17F. Por lo tanto, la presente invención se dirige a anticuerpos biespecíficos, con una parte de anticuerpo que comprende un anticuerpo de reacción cruzada, o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F y una parte de anticuerpo que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23, tal como los anticuerpos descritos en el presente documento. La invención proporciona además usos para los mismos en enfermedad inflamatoria, así como composiciones y procedimientos relacionados.

40 IL-23 es una citocina heterodimérica compuesta de una subunidad única, p19 (denominada en el presente documento de forma intercambiable "IL-23", "p19" e "IL23/p19"), y la subunidad p40, que se comparte con la interleucina 12 (IL-12) (Oppmann, Immunity 13: 715 (2000)). Se ha descubierto que IL-23 estimula la producción y/o el mantenimiento de IL-17 de linfocitos T CD4+ activados en lo que se ha denominado ahora un subconjunto T auxiliar (Th) "nuevo", designado Th17. Se revisa una revisión de biología de receptor y citocina IL-23 en Holscher, Curr. Opin. Invest. Drugs 6: 489 (2005) y Langrish y col. Immunol Rev. 202: 96 (2004). De forma similar a los linajes Th1 y Th2, los linfocitos Th17 han evolucionado más probablemente para proporcionar inmunidad adaptativa a clases específicas de patógenos, tales como bacterias extracelulares, sin embargo, se han implicado respuestas Th17 inapropiadas fuertemente en una lista creciente de trastornos autoinmunitarios, incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis.

50 De hecho, se ha indicado que tanto IL-17 como IL-23 desempeñan papeles importantes en muchas enfermedades autoinmunitarias, tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis. Tanto IL-23 como IL-17 se sobreexpresan en el sistema nervioso central de seres humanos con esclerosis múltiple y en ratones que experimentan un modelo animal de esclerosis múltiple, encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE). La sobreexpresión se observa en ratones cuando se induce la EAE por el péptido 35-55 de la glucoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG) o péptido proteolipídico (PLP). Además, la neutralización de IL-23/p19 o IL-17 da como resultado el alivio de los síntomas de EAE en ratones (Park y col, Immunol. 6: 1133 (2005); Chen y col, J Clin Invest. 116: 1317 (2006)).

También se ha demostrado que pueden producirse IL-17 y linfocitos Th17 a partir de fuentes independientes de IL-23, y se ha mostrado que el desarrollo *in vivo* de una respuesta efectora de IL-17 es independiente de IL-23 (Mangan y col, Nature 441: 231 (2006)). La neutralización de IL-23 teóricamente eliminaría las células productoras

de IL-17 existentes, pero no evitaría el desarrollo de nuevos linfocitos Th17.

Se ha mostrado que la coexpresión de IL-17F e IL-17A en células HEK293 da como resultado la producción del heterodímero IL-17F/IL-17A biológicamente activo, además de los homodímeros IL-17F e IL-17A y que los linfocitos T CD4+ humanos activados producen el heterodímero IL-17F/IL-17A junto con los homodímeros correspondientes. Véase por ejemplo, Wright, J.F. y col., J. Biol. Chem., Vol. 282, Número 18: 13447-13455 2007.

La presente divulgación se refiere a la inhibición de citocinas proinflamatorias, IL-17A, IL-17F e IL-23/p19. Esta inhibición puede ser por administración de una o más moléculas que inhiben IL-17A o IL-17F, tales como un anticuerpo de reacción cruzada, y una o más moléculas que inhiben IL-23, tales como un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23. Esta inhibición puede ser por administración de una molécula que comprende una entidad de unión que se une con IL-17A o IL-17F y que también se une con la subunidad p19 de IL-23. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a la inhibición o neutralización de IL-17A o IL-17F e IL-23 (mediante p19) con una molécula antagonista o entidad neutralizadora individual. Puesto que la parte de la única molécula de antagonista o entidad neutralizadora que se une con IL-17A o IL-17F puede unirse bien con IL-17A o bien con IL-17F, la administración de esta molécula o entidad inhibirá o neutralizará IL-17A e IL-17F. Como tal, esta parte de la molécula o entidad inhibirá o neutralizará homodímeros de IL-17A, homodímeros de IL-17F y heterodímeros de IL-17A/F. Por lo tanto, la molécula antagonista o entidad neutralizadora individual puede usarse para reducir, limitar, neutralizar o bloquear los efectos proinflamatorios del homodímero de IL-17A, el homodímero de IL-17F o el heterodímero de IL-17A/F. De forma similar, la molécula antagonista o entidad neutralizadora individual puede usarse para reducir, limitar, neutralizar o bloquear los efectos precancerosos del homodímero de IL-17A, el homodímero de IL-17F o el heterodímero de IL-17A/F. En dichos casos, la parte anti IL-23p19 de la molécula antagonista o entidad neutralizadora individual se usa para reducir, limitar, neutralizar o bloquear la producción de nuevos linfocitos T que producirían IL-17A y/o IL-17F, incluyendo homodímeros y heterodímeros. Las moléculas antagonistas o entidades neutralizadoras descritas en el presente documento pueden usarse para tratar enfermedades autoinmunitarias, tales como esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis. Las moléculas antagonistas o entidades neutralizadoras descritas en el presente documento también pueden usarse para tratar cáncer, incluyendo angiogénesis.

La presente divulgación se basa en el sorprendente descubrimiento de que antagonizar tanto IL-23 (mediante p19) como IL-17A es terapéuticamente más eficaz que la neutralización de IL-23 solamente (bien mediante p19 o bien mediante p40) o IL-17A solamente y por lo tanto es necesario para el tratamiento eficaz de enfermedades inflamatorias (incluyendo cánceres). Véase la Solicitud de Patente de Estados Unidos del mismo propietario que la presente Número 11/762.738, presentada el 13 de junio de 2007 y el Número de Publicación de WIPO 2007/147019, publicado el 21 de diciembre de 2007.

La molécula antagonista o entidad neutralizadora inhibe la actividad de IL-17A, IL-17F e IL-23 (mediante la subunidad p19), y por lo tanto inhibe la producción, mantenimiento y actividad de IL-17A e IL-17F y linfocitos T productores de IL-17 (Th17) nuevos y existentes. La invención se refiere además al uso de antagonistas como se reivindica o entidades neutralizadoras como se reivindica de IL-17A, IL-17F e IL-23/p19 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias caracterizadas por la presencia de niveles elevados de IL-17A, IL-17F y/o IL-23. La divulgación también se refiere al uso de antagonistas de IL-17A, IL-17F e IL-23/p19 en el tratamiento de cánceres caracterizados por la presencia de niveles elevados de IL-17A, IL-17F y/o IL-23.

En consecuencia, la presente invención se refiere a antagonizar IL-17A, IL-17F e IL-23/p19. Los antagonistas, incluyendo anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la presente invención, que pueden bloquear, inhibir, reducir, antagonizar o neutralizar la actividad de IL-17A, IL-17F, (incluyendo homodímeros y heterodímeros) e IL-23/p19 tendrán ventajas sobre las terapias que se dirigen a solamente una de estas tres citocinas. La invención proporciona además usos para las mismas en enfermedad inflamatoria, así como composiciones y procedimientos relacionados.

Un procedimiento para tratar enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario es suprimir la respuesta inmunitaria. Usando los antagonistas de la presente invención (es decir, anticuerpos anti IL-17A, anti IL-17F y anti IL-23/p19) que inhiben moléculas que tienen actividad estimuladora inmunitaria sería beneficioso en el tratamiento de enfermedades mediadas por sistema inmunitario e inflamatorias. Las moléculas que inhiben la respuesta inmunitaria pueden utilizarse (proteínas directamente o mediante el uso de agonistas de anticuerpos) para inhibir la respuesta inmunitaria y por lo tanto aliviar la enfermedad relacionada con el sistema inmunitario.

Se ha identificado IL-17, incluyendo IL-17A e IL-17F, como una potente citocina que actúa para inducir respuestas proinflamatorias en una amplia diversidad de tejidos periféricos. IL-17 es una citocina homodimérica con enlaces disulfuro de aproximadamente 32 kDa que se sintetiza y secreta solamente por linfocitos T de memoria activados CD4+ (revisado en Fossiez y col., Int. Rev. Immunol., 16: 541-551 [1998]). Específicamente, IL-17 se sintetiza como un polipéptido precursor de 155 aminoácidos con una secuencia señal N terminal de 19-23 restos y se secreta como una glucoproteína homodimérica con enlaces disulfuro. IL-17 se desvela en los documentos WO951882 (1995), WO9715320 (1997) y WO9704097 (1997), así como en la Patente de Estados Unidos N° 6.063.372.

A pesar de su distribución tisular restringida, IL-17 muestra actividades biológicas pleiotrópicas en diversos tipos de células. Se ha descubierto que IL-17 estimula la producción de muchas citocinas. Induce la secreción de IL-6, IL-8,

IL-12, factor inhibidor de leucemia (LIF), prostaglandina E2, MCP-1 y G-CSF por células adherentes como fibroblastos, queratinocitos, células epiteliales y endoteliales. IL-17 también tiene la capacidad de inducir expresión en superficie de ICAM-1, proliferación de linfocitos T, y crecimiento y diferenciación de progenitores humanos CD34⁺ en neutrófilos. También se cree que IL-17 desempeña un papel clave en ciertos otros trastornos autoinmunitarios tales como esclerosis múltiple (Matusevicius y col., *Mult. Scler.* 5: 101 (1999); Park y col, *Nat Immunol.* 6: 1133 (2005)). Se ha mostrado además que IL-17, mediante señalización intracelular, estimula el flujo de entrada de Ca²⁺ y una reducción de [AMPc], en macrófagos humanos (Jovanovic y col, *J. Immunol.* 160: 3513 (1998)). Los fibroblastos tratados con IL-17 inducen la activación de NF-kappa.B (Yao y col., *Immunity*, 3: 811 (1995), Jovanovic y col., mencionado anteriormente), mientras que los macrófagos tratados con ella activan NF kappa B y proteína quinasas activadas por mitógeno (Shalom-Barek y col, *J. Biol. Chem.* 273: 27467 (1998)).

A pesar de su distribución tisular restringida, IL-17A muestra actividades biológicas pleiotrópicas en diversos tipos de células. Se ha descubierto que IL-17A estimula la producción de muchas citocinas. Induce la secreción de IL-6, IL-8, IL-12, factor inhibidor de leucemia (LIF), prostaglandina E2, MCP-1 y G-CSF por células adherentes como fibroblastos, queratinocitos, células epiteliales y endoteliales. IL-17A también tiene la capacidad de inducir expresión en superficie de ICAM-1, proliferación de linfocitos T y crecimiento y diferenciación de progenitores humanos CD34⁺ en neutrófilos. IL-17A también se ha implicado en el metabolismo del hueso, y se ha sugerido que desempeña un papel importante en afecciones patológicas caracterizadas por la presencia de linfocitos T activados y producción de TNF-alfa tales como artritis reumatoide e implantes óseos sueltos (Van Bezooijen y col., *J. Bone Miner. Res.* 14: 1513-1521 [1999]). Se descubrió que los linfocitos T activados de tejido sinovial derivado de pacientes con artritis reumatoide secretaban cantidades mayores de IL-17A que los derivados de individuos normales o pacientes con osteoartritis (Chaubaud y col., *Arthritis Rheum.* 42: 963-970 [1999]). Se ha sugerido que esta citocina proinflamatoria contribuye activamente a la inflamación sinovial en artritis reumatoide. Aparte de su papel proinflamatorio, parece que la IL-17A contribuye a la patología de la artritis reumatoide por otro mecanismo más. Por ejemplo, se ha mostrado que IL-17A induce la expresión de ARNm de factor de diferenciación de osteoclastos (ODF) en osteoblastos (Kotake y col., *J. Clin. Invest.*, 103: 1345-1352 [1999]). ODF estimula la diferenciación de células progenitoras en osteoclastos, las células implicadas en la reabsorción del hueso.

Puesto que el nivel de IL-17A aumenta significativamente en el fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, parece que la formación de osteoclastos inducida por IL-17A desempeña un papel crucial en la reabsorción del hueso en artritis reumatoide. También se cree que IL-17A desempeña un papel clave en ciertos otros trastornos autoinmunitarios tales como esclerosis múltiple (Matusevicius y col., *Mult. Scler.*, 5: 101-104 [1999]). También se ha mostrado que IL-17A, mediante señalización intracelular, estimula la entrada de Ca²⁺ y una reducción de [AMPc], en macrófagos humanos (Jovanovic y col., *J. Immunol.*, 160: 3513 [1998]). Los fibroblastos tratados con IL-17A inducen la activación de NF-kappa.B, [Yao y col., *Immunity*, 3: 811 (1995), Jovanovic y col., mencionado anteriormente], mientras que los macrófagos tratados con ella activan NF-kappa.B y proteínas quinasas activadas por mitógeno (Shalom-Barek y col., *J. Biol. Chem.*, 273: 27467 [1998]).

Además, IL-17A también comparte similitud de secuencia con el factor de tipo citocina de mamífero 7 que está implicado en el crecimiento de hueso y cartílago. Otras proteínas con las que los polipéptidos de IL-17A comparten similitud de secuencia son el factor relacionado con interleucina derivada de embrión humano (EDIRF) e interleucina 20.

El patrón de expresión de IL-17F parece ser similar al de IL-17A, de modo que incluye solamente linfocitos T CD4⁺ activados y monocitos (Starnes y col. *J. Immunol.* 167: 4137-4140 [2001]). Se ha demostrado que IL-17F induce G-CSF, IL-6 e IL-8 en fibroblastos (Hymowitz y col, *EMBO J.* 20: 5322-5341 [2001]) y TGF-b en células endoteliales (Starnes y col. *J. Immunol.* 167: 4137-4140 [2001]). Se ha indicado recientemente que IL-23, una citocina producida por células dendríticas, puede mediar en la producción tanto de IL-17A como de IL-17F, principalmente en linfocitos T de memoria (Aggarwal y col. *J. Biol. Chem.* 278: 1910-1914 [2003]).

Además, se ha mostrado sobreexpresión o regulación positiva tanto de IL-17A como de IL-17F en individuos artríticos y asmáticos (revisado en Moseley y col. *Cytokine Growth Factor Rev* 14: 155-174 [2003]). Con respecto a artritis, estas citocinas actúan de una manera característica para la destrucción de cartílago y articulaciones que está asociada con artritis reumatoide y osteoartritis. Por ejemplo, se ha demostrado que IL-17A e IL-17F potencian la degradación de matriz en explantes de cartílago articulares mediante la liberación de proteoglicano glucosaminoglucanos y fragmentos de colágeno de cartílago, inhibiendo a la vez la síntesis de nuevos proteoglicanos y colágenos (Cai y col. *Cytokine* 16: 10-21 [2001]; Attur y col *Arthritis Rheum* 44: 2078-2083 [2001]).

De forma similar a IL-17A, también se ha mostrado que la sobreexpresión de IL-17F en ratones aumenta el reclutamiento de neutrófilos de pulmón y da como resultado aumento de la expresión de citocinas asociadas con Th1 en el pulmón, incluyendo IL-6, IFN-gamma, IP-10 y MIG (Starnes y col. *J. Immunol.* 167: 4137-4140 [2001]). IL-17F también estaba regulado positivamente en linfocitos T de personas asmáticas expuestas a alérgeno (Kawaguchi y col *J. Immunol* 167: 4430-4435 [2001]), y se descubrió que inducía producción de IL-6 e IL-8 en NHBE. A diferencia de IL-17A, parece que IL-17F inhibe la angiogénesis *in vitro* (Starnes y col. *J. Immunol.* 167: 4137-4140 [2001]).

No se detectó ARNm de IL-17F por transferencia de Northern en diversos tejidos humanos pero se indujo drásticamente tras la activación de linfocitos T CD4+ y monocitos, misma referencia. En ratones, se descubrió que los linfocitos Th2 y los mastocitos expresaban IL-17F tras su activación. Véase Dumont, Expert Opin. Ther. Patents 13(3) (2003). Como IL-17A, también se descubrió que la expresión de IL-17F estaba regulada positivamente por IL-23 en ratones.

La presente divulgación también proporciona anticuerpos que se unen tanto a IL-17F como a IL-23p19 y procedimientos para usar dichos anticuerpos. Los anticuerpos pueden actuar como antagonistas o agonistas, y encuentran utilidad para, entre otras cosas, diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* o *in vivo* de células de mamífero o afecciones patológicas asociadas con la presencia (o ausencia) de IL-17F y/o IL-23p19. En esta realización, el anticuerpo se uniría con IL-17F, pero no con IL-17A.

Los antagonistas de la actividad de IL-17A, IL-17F, e IL-23, tales como los antagonistas de la presente invención (es decir, anticuerpos anti IL-17A, anti IL-17F o anti IL-23/p19), son útiles en el tratamiento terapéutico de enfermedades inflamatorias, particularmente como antagonistas de IL-17A, IL-17F e IL-23/p19, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente en el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino y cáncer. Estos antagonistas son capaces de unirse, bloquear, inhibir, reducir, antagonizar o neutralizar IL-17A, IL-17F, sus homodímeros y heterodímeros, e IL-23 (mediante p19) (individualmente o juntos) en el tratamiento de dermatitis atópica y de contacto, esclerosis múltiple, colitis, endotoxemia, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad respiratoria del adulto (ARD), choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple, lesión pulmonar inflamatoria tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis crónica, asma alérgica, psoriasis, eccema, IBS y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, infección por *Helicobacter pylori*, adhesiones intraabdominales y/o abscesos como resultados de inflamación peritoneal (es decir de infección, lesión, etc.), lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, síndrome nefrótico, rechazo de aloinjertos de órganos, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), rechazo de trasplante de riñón, pulmón, corazón, etc., artritis inducida por pared celular estreptocócica (SCW), osteoartritis, gingivitis/periodontitis, queratitis del estroma herpético, reestenosis, enfermedad de Kawasaki y cánceres/enfermedad neoplásicas que se caracterizan por expresión de IL-17 y/o IL-23, incluyendo, pero sin limitación cáncer renal, de colon, ovárico y del cuello uterino y leucemias (Tartour y col, Cancer Res. 59: 3698 (1999); Kato y col, Biochem. Biophys. Res Commun. 282: 735 (2001); Steiner y col, Prostate. 56: 171 (2003); Langowski y col, Nature. 10 de mayo [Epub antes de la impresión], (2006)).

La presente divulgación proporciona nuevos antagonistas de IL-17F e IL-23/p19 y sus usos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias. Los antagonistas de IL-17F e IL-23/p19 de la presente invención, incluyendo los anticuerpos neutralizadores anti IL-17F e IL-23/p19 de la presente invención pueden usarse para bloquear, inhibir, reducir, antagonizar o neutralizar la actividad de IL-17F o IL-23 (mediante p19), o tanto IL-17F como IL-23 (mediante p19) en el tratamiento de inflamación y enfermedades inflamatorias tales como esclerosis múltiple, cáncer (como se caracteriza por la expresión de IL-17F y/o IL-23), psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, endotoxemia, IBS y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis, asma, rechazo de aloinjertos, enfermedades renales mediadas por el sistema inmunitario, enfermedades hepato biliares, aterosclerosis, promoción del crecimiento tumoral o enfermedad degenerativa de las articulaciones y otras afecciones inflamatorias desveladas en el presente documento.

La presente divulgación proporciona polipéptidos aislados que se unen con IL-17F (por ejemplo, la secuencia polipeptídica de IL-17F humana que se muestra en SEC ID N°: 6). La presente divulgación también proporciona polipéptidos aislados como se han desvelado anteriormente que se unen con IL-23 (por ejemplo, la secuencia polipeptídica de IL-23 humana que se muestra en SEC ID N°:4). Más específicamente, la presente divulgación proporciona polipéptidos que se unen con la subunidad p19 de IL-23 (por ejemplo, la secuencia polipeptídica p19 humana que se muestra en SEC ID N°:4).

La presente divulgación también proporciona polipéptidos y epítopos aislados que comprenden al menos 15 restos de aminoácidos contiguos de una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 2 o 4. Los polipéptidos ilustrativos incluyen polipéptidos que comprenden, o consisten en SEC ID N°: 2 o 4, un epítipo antigénico de los mismos. Además, la presente divulgación también proporciona polipéptidos aislados como se han desvelado anteriormente que se unen con, bloquean, inhiben, reducen, antagonizan o neutralizan la actividad de IL-17F o IL-23.

Las realizaciones preferidas de la divulgación incluyen péptidos de unión, anticuerpos y cualquier fragmento o permutación de los mismos que se unen con IL-17F o IL-23/p19 (denominados en el presente documento de forma intercambiable "antagonistas de IL-17F/IL-23", "antagonistas de IL-17F", "antagonistas de IL-23", "antagonistas de p19", "anticuerpos de IL-17F/IL-23", "anticuerpos de IL-17F/p19", "anticuerpos de IL-17F", "anticuerpos de IL-23", "anticuerpos de p19", "anticuerpos de IL-17F/IL-23", "anticuerpos de IL-17F/p19", "anticuerpos de IL-17F/IL-23/p19", etc.). Específicamente, dichos péptidos de unión o anticuerpos son capaces de unirse específicamente tanto con IL-17F como con IL-23 (mediante p19) humanas y/o son capaces de modular las actividades biológicas asociadas con uno o ambos de IL-17F e IL-23, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones patológicas tales como inflamación y enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario.

La invención incluye anticuerpos, y cualquier fragmento o permutación de los mismos, que reaccionan de forma cruzada con IL-17A e IL-17F (denominados de forma intercambiable en el presente documento (anticuerpos de reacción cruzada" "anticuerpos de unión cruzada", "anticuerpos A/F", "anticuerpos de IL-17A/F", etc.) así como anticuerpos, incluyendo cualquier fragmento o permutación de los mismos, que se unan con IL-23p19.

5 Específicamente, dichos anticuerpos son capaces de unirse específicamente tanto con IL-17A como con IL-17F humanas y/o son capaces de modular las actividades biológicas asociadas con una o ambas de IL-17A e IL-17F y/o sus receptores, IL-17RA e IL-17RC, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones patológicas tales como enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario. Opcionalmente, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

10 Por lo tanto, la presente invención proporciona anticuerpos y fragmentos de anticuerpo que se unen específicamente con IL-17 e IL-23 (mediante p19). Los anticuerpos ejemplares incluyen anticuerpos neutralizadores, anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales murinos y anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados derivados de anticuerpos monoclonales murinos y anticuerpos monoclonales humanos. Los fragmentos de anticuerpo ilustrativos incluyen F(ab')₂, F(ab)₂, Fab', Fab, Fv, scFv, anticuerpos biespecíficos o fragmentos de anticuerpo y unidades mínimas de reconocimiento. Los anticuerpos neutralizadores preferentemente se unen con IL-17A, IL-17F, sus homodímeros o heterodímeros, o IL-23 de modo que la interacción de estos ligandos con sus receptores respectivos se bloquee, inhiba, reduzca, antagonice o neutralice. Es decir, los anticuerpos neutralizadores de la presente invención pueden unirse con, bloquear, inhibir, reducir, antagonizar o neutralizar cada uno de IL-17A, IL-17F, sus homodímeros o heterodímeros, o IL-23 individualmente, o unirse con, bloquear, inhibir, reducir, antagonizar o neutralizar IL-17A, IL-17F, sus homodímeros y heterodímeros e IL-23 juntos. La presente invención incluye además composiciones que comprenden un vehículo y un péptido, polipéptido o anticuerpo descrito en el presente documento.

15
20

La presente invención incluye además composiciones farmacéuticas, que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un polipéptido o anticuerpo descrito en el presente documento.

25 La presente invención también proporciona proteínas de fusión, que comprenden un antagonista de la presente invención y un resto de inmunoglobulina. En dichas proteínas de fusión, el resto de inmunoglobulina puede ser una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina, tal como un fragmento F_c humano. La presente invención incluye además moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican dichas proteínas de fusión. En otra realización, los anticuerpos se unen con uno o más polímeros no proteicos seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol, polipropilenglicol y polioxialquileno, o con un agente citotóxico o enzima, o con un radioisótopo, compuesto fluorescente o compuesto quimioluminiscente.

30

En una realización particular, la presente invención proporciona anticuerpos biespecíficos o proteínas de unión que se unen con IL-17A, IL-17F e IL-23. Los anticuerpos biespecíficos (BsAb) son anticuerpos que tienen dos sitios de unión a antígeno diferentes, de modo que el anticuerpo se une específicamente con dos antígenos diferentes.

35 También pueden prepararse anticuerpos que tienen valencias mayores (es decir, la capacidad de unirse con más de dos antígenos); se denominan anticuerpos multiespecíficos.

El anticuerpo biespecífico puede ser un anticuerpo monoclonal (MAb). En realizaciones particulares, el anticuerpo es quimérico, humanizado o completamente humano. Pueden generarse anticuerpos completamente humanos por procedimientos que implican inmunizar ratones transgénicos, en los que se han introducido genes de inmunoglobulina humana en los ratones, como se analiza posteriormente.

40

En otras realizaciones particulares más, se proporciona la línea celular de hibridoma que produce anticuerpos monoclonales de la presente invención. En otra realización, los anticuerpos de IL-17/IL-23 están unidos a uno o más polímeros no proteicos seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol, polipropilenglicol y polioxialquileno, o con un agente citotóxico o enzima, o con un radioisótopo, compuesto fluorescente o compuesto quimioluminiscente.

45 Las composiciones de la invención pueden incluir vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, las composiciones incluirán uno o más anticuerpos en una cantidad que sea terapéuticamente eficaz para tratar una afección patológica o enfermedad.

En consecuencia, los antagonistas de la presente invención (es decir anticuerpos o péptidos de unión que se unen con IL-17A, IL-17F e IL-23 de forma individual o juntos) también son útiles para preparar medicinas y medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario e inflamatorias, incluyendo por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico tales como esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barre, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteropatía sensible al gluten, cáncer, enfermedades neoplásicas y angiogénesis. En un aspecto específico, dichas medicinas y medicamentos comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de unión cruzada anti IL-17A/F/anticuerpo de IL-23 con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la mezcla es estéril.

50
55

Por ejemplo, los anticuerpos de unión cruzada con IL-17A/F se unen con un epítipo tanto en IL-17A como en IL-17F, en el que dicho epítipo comprende los restos Ile(23), Lys(25), Gly(27), Thr(29) y Pro(34) de las siguientes secuencias de IL-17F humana y la secuencia equivalente hallada en IL-17A humana mostrada posteriormente. Se predice que los restos 23, 25, 27, 29 y 34 estarán en la superficie tanto de IL-17A como de IL-17F y por lo tanto serán accesibles a la unión de un anticuerpo de la presente invención o un antagonista de unión a proteína equivalente.

hIL17F (Ile23-Pro34 de SEC ID N°: 6) IPKVGHTFFQKP

hIL17A (Ile20-Pro31 de SEC ID N°: 2) IVKAGITIPRNP

Opcionalmente, los anticuerpos de IL-17A/F se unen con otro epítipo tanto en IL-17A como en IL-17F, en el que dicho epítipo comprende los restos Arg(67), Ser(68), Thr(69), Ser(70), Pro(71), Trp(72), Asn(73) de las siguientes secuencias de IL-17F humana y la secuencia equivalente hallada en IL-17A humana, como se muestra posteriormente. Se predice que los restos 69, 71 y 73 estarán en la superficie de la citocina bioactiva y por lo tanto estarán accesibles a la unión de un anticuerpo de la presente invención o antagonista de unión a proteína equivalente.

hIL17F (Arg67-Asn73 de SEC ID N°: 6) RSTSPWN

hIL17A (Arg69-Asn75 de SEC ID N°: 2) RSTSPWN

Opcionalmente, los anticuerpos de IL-17A/F se unen con otro epítipo tanto en IL-17A como en IL-17F, en el que dicho epítipo comprende los restos Asp(79), Pro(80), Asn(81), Arg(82), Tyr(83), Pro(84) y Ser(85) de las siguientes secuencias de IL-17F humana y la secuencia equivalente hallada en IL-17A humana, como se muestra posteriormente. Se predice que todos los restos de este epítipo estarán en la superficie de la citocina bioactiva y por lo tanto estarán accesibles a la unión de un anticuerpo de la presente invención o antagonista de unión a proteína equivalente.

hIL-17F (Asp79-Ser85 de SEC ID N°: 6) DPNRYPS

hIL-17A (Asp81-Ser87 de SEC ID N°: 2) DPERYPS

Opcionalmente, los anticuerpos de IL-17A/F se unen con otro epítipo tanto en IL-17A como en IL-17F, en el que dicho epítipo comprende los restos Thr(146), Pro(147), Val(148), Ile(149), His(150), His(151), Val(152) de las siguientes secuencias de IL-17F humana y la secuencia correspondiente hallada en IL-17A humana, como se muestra posteriormente. Se predice que estos restos estarán en la superficie de la citocina bioactiva y por lo tanto estarán accesibles a la unión de un anticuerpo de la presente invención o antagonista de unión a proteína equivalente.

hIL-17F (Thr146-Val152 de SEC ID N°: 6) TPVIHHV

hIL-17A (Thr148-Val154 de SEC ID N°: 2) TPIVHHV

Opcionalmente, los anticuerpos de IL-17A/F se unen con otro epítipo tanto en IL-17A como en IL-17F, en el que dicho epítipo es un epítipo discontinuo que comprende restos de dos cadenas peptídicas separadas de IL-17F humana, como se muestra posteriormente, o la secuencia equivalente hallada en IL-17A humana, como se muestra posteriormente. Específicamente, se predice que los restos 105-109, 147-152 de hIL-17F y 107-111, 148-154 de hIL-17A estarán en la superficie de la citocina bioactiva y por lo tanto estarán accesibles a la unión de un anticuerpo de la presente invención o antagonista de unión a proteína equivalente.

Secuencias de hIL-17F (Asp105-Asn109 [DISMN] y Pro147-Val152 [PVIHHV] de SEC ID N°: 6)

Secuencias de hIL-17A (Asp107-Asn111 [DYHMN] y Pro149-Val154 [PIVHHV] de SEC ID N°: 2)

Opcionalmente, los anticuerpos de IL-17A/F se unen con otro epítipo tanto en IL-17A como en IL-17F, en el que dicho epítipo es un epítipo discontinuo que comprende los restos de dos o tres cadenas peptídicas separadas de IL-17F humana, como se muestra posteriormente; o la secuencia equivalente hallada en IL-17A humana. Específicamente, se predice que los restos 81, 82, 121, 132, 134 de hIL-17F y 83, 84, 123, 134, 136 de hIL-17A estarán en la superficie de la citocina bioactiva y por lo tanto estarán accesibles a la unión de un anticuerpo de la presente invención o antagonista de unión a proteína equivalente.

Secuencias de hIL-17F (Asp79-Ser85 [DPNRYPS] y Val119-Arg122 [VRRR] y Ser130-Glu134 [SFQLE] de SEC ID N°: 6)

Secuencias de hIL-17A (Asp81-Ser87 [DPERYPS] y Val121-Arg124 [VLRR] y Ser132-Glu136 [SFRLE] de SEC ID N°: 2)

Adicionalmente, un epítipo de IL-17A o para IL-17F con el que pueden unirse anticuerpos de reacción cruzada neutralizadores de la presente invención puede ser del resto 34 al resto 41 de SEC ID N°: 2 (es decir, PNSEDKNF) o de los restos 52 al 64 de SEC ID N°: 2 (es decir, HNRNTNTNPKRSS). Un epítipo de IL-17A con el que pueden unirse anticuerpos no neutralizadores de la presente invención puede ser de los restos 77 a 85 de SEC ID N°: 2 (es decir HRNEDPERY).

De forma similar, los epítipos de IL-23p19 con los que pueden unirse anticuerpos de la presente invención pueden ser de los restos 55 a 66 de SEC ID N°: 4 (es decir, DLREEGDEETTN), de los restos 74 a 85 (es decir, GDGCDPQGLRDN); de los restos 137 a 146 (es decir, PEGHHWETQQ) y de los restos 155 a 164 (es decir, PWQRLLLRFK).

En una realización particular, la presente invención proporciona anticuerpos biespecíficos con una entidad de unión que reacciona de forma cruzada para IL-17A e IL-17F y una entidad de unión que se une con IL-23p19. Los anticuerpos biespecíficos (BsAb) son anticuerpos que tienen dos sitios de unión a antígeno diferentes, de modo que el anticuerpo se une específicamente con dos antígenos diferentes. También pueden prepararse anticuerpos que tengan valencias (es decir, la capacidad para unirse con más de dos antígenos) mayores; se denominan anticuerpos multiespecíficos.

En otras realizaciones particulares más, se proporciona la línea celular de hibridoma que produce anticuerpos monoclonales de la presente invención. En otra realización, los anticuerpos que se unen con IL-17A o IL-17F se unen con uno o más polímeros no proteicos seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol, polipropilenglicol y polioxialquileo, o con un agente citotóxico o enzima, o con un radioisótopo, compuesto fluorescente o compuesto quimioluminiscente.

Los procedimientos típicos de la invención incluyen procedimientos para tratar afecciones patológicas o enfermedades en mamíferos asociadas con o resultantes de expresión y/o actividad de IL-17F aumentada potenciada. En los procedimientos de tratamiento, pueden administrarse anticuerpos de IL-17F que preferentemente bloquean o reducen la unión con el receptor respectivo o activación con su receptor o receptores.

La invención también proporciona composiciones que comprenden anticuerpos de IL-17F. Opcionalmente, las composiciones de la invención incluirán vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, las composiciones incluirán uno o más anticuerpos de IL-17F en una cantidad que es terapéuticamente eficaz para tratar una afección patológica o enfermedad.

Como tal, la presente invención se refiere a composiciones y procedimientos útiles para el diagnóstico y tratamiento de enfermedad relacionada con el sistema inmunitario en mamíferos, incluyendo seres humanos. La presente invención se basa en la identificación de anticuerpos antagonistas que se unen con IL-17F que inhiben la respuesta inmunitaria en mamíferos. Las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario pueden tratarse suprimiendo o potenciando la respuesta inmunitaria. Los anticuerpos que potencian la respuesta inmunitaria estimulan o potencian la respuesta inmunitaria a un antígeno. Los anticuerpos que estimulan la respuesta inmunitaria pueden usarse de forma terapéutica cuando sea beneficiosa la potenciación de la respuesta inmunitaria. Como alternativa, los anticuerpos que suprimen la respuesta inmunitaria atenúan o reducen la respuesta inmunitaria a un antígeno (por ejemplo, anticuerpos neutralizadores) pueden usarse de forma terapéutica cuando sea beneficiosa la atenuación de la respuesta inmunitaria (por ejemplo, inflamación).

En consecuencia, los anticuerpos que se unen con IL-17F de la presente invención también son útiles para preparar medicinas y medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario e inflamatorias, incluyendo por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, espondiloartropatías, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias idiopáticas, síndrome de Sjogren, vasculitis sistémica, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad renal mediada por el sistema inmunitario, enfermedades desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico tales como esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barre y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedades hepato biliares tales como hepatitis activa crónica autoinmunitaria, infecciosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis, enfermedad de Crohn, enteropatía sensible al gluten, y endotoxemia, enfermedades cutáneas mediadas por sistema inmunitario o autoinmunitarias incluyendo enfermedades cutáneas ampollasas, eritema multiforme y dermatitis atópica y de contacto, psoriasis, dermatosis neutrófilas, fibrosis quística, enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, hipersensibilidad alimentaria y urticaria, fibrosis quística, enfermedades inmunológicas del pulmón tales como neumonía eosinófila, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad respiratoria del adulto (ARD), síndrome de dificultad respiratoria agudo (SRDA) y lesión pulmonar antiinflamatoria tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis crónica, asma alérgica y neumonitis de hipersensibilidad, enfermedades asociadas con trasplante incluyendo rechazo de injertos y órganos y enfermedad de injerto contra huésped, choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple, cáncer y angiogénesis.

Se conocen en la técnica modelos para ensayar los efectos de un anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F y se une con IL-23p19 en cáncer. Un modelo es el modelo RENCA en el que el crecimiento tumoral se mide en grupos de

- ratones a los que se ha inyectado s.c. el tumor RENCA el Día 0. Después se inyectan a los ratones 50-200 µg de reactivo de control o antagonista de IL-17/IL-23 1X-3X/semana durante 3 semanas. El volumen tumoral se controla 3X/semana durante 5 semanas. Tumores significativamente más pequeños en comparación con ratones a los que se ha inyectado reactivo de control sugerirían neutralización o inhibición del crecimiento tumoral. Se inyectó s.c. a ratones BALB/c hembra de diez semanas de edad (Charles River Laboratories) en el flanco derecho 0,1 x 10⁶ células RENCA el Día 0. Comenzando el día 5 se inyectó i.p. a grupos de ratones (n=10/grupo) 50-200 µg de reactivo de control o antagonista de IL-17/IL-23 1X-3X/semana durante 3 semanas. El crecimiento tumoral se controla 3X/semana durante 5 semanas usando mediciones con calibrador. El volumen tumoral se calcula usando la fórmula $\frac{1}{2}(B)^2 \cdot L$ (mm³).
- 5
- 10 Otro modelo es el modelo de melanoma B16. Para ensayar si un antagonista de IL-17/IL-23 tiene efectos en el crecimiento tumoral en ratones, se inyectó a grupos de ratones s.c. el tumor B16 el Día 0. Después se inyectan a los ratones 50-200 µg de reactivo de control o antagonista de IL-17/IL-23 1X-3X/semana durante 3 semanas. El volumen tumoral se controla 3X/semana durante 5 semanas. Tumores significativamente más pequeños en comparación con ratones a los que se inyectó reactivo de control sugerirían la neutralización o inhibición del crecimiento tumoral. Se inyecta a hembras C57B1/6 de diez semanas de edad (Charles River Laboratories) s.c. en el flanco derecho 0,1 x 10⁶ células B16 el Día 0. Comenzando el día 5, se inyecta a grupos de ratones (n=10/grupo) i.p. 50-200 µg de reactivo de control o antagonista de IL-17/IL-23 1X-3X/semana durante 3 semanas. El crecimiento tumoral se controla 3X/semana durante 5 semanas usando mediciones con calibrador. El volumen tumoral se calcula usando la fórmula $\frac{1}{2}(B)^2 \cdot L$ (mm³).
- 15
- 20 Otro modelo es el modelo de Carcinoma de Pulmón KK/2: para ensayar si un antagonista de IL-17/IL-23 tiene efectos en el crecimiento tumoral en ratones, se inyecta a grupos de ratones s.c. el tumor LL/2 el Día 0. Después se inyecta a los ratones 50-200 µg de reactivo de control o antagonista de IL-17/IL-23 1X-3X/semana durante 3 semanas. El volumen tumoral se controla 3X/semana durante 5 semanas. Tumores significativamente más pequeños en comparación con ratones a los que se inyectó reactivo de control sugerirían la neutralización o inhibición del crecimiento tumoral. Se inyecta a ratones C57BL/6 hembra de diez semanas de edad (Charles River Laboratories) s.c. en el flanco derecho 0,1 x 10⁶ células LL/2 el Día 0. Comenzando el día 5, se inyectan a grupos de ratones (n=10/grupo) i.p. 50-200 µg de reactivo de control o antagonista de IL-17/IL-23 1X-3X/semana durante 3 semanas. El crecimiento tumoral se controla 3X/semana durante 5 semanas usando mediciones con calibrador. El volumen tumoral se calcula usando la fórmula $\frac{1}{2}(B)^2 \cdot L$ (mm³).
- 25
- 30 Otro modelo mide el crecimiento tumoral en el modelo de Carcinoma de Colon Ct-26: para ensayar si el antagonista de IL-17/IL-23 tiene efectos en el crecimiento tumoral en ratones, se inyecta a grupos de ratones s.c. el tumor CT-26 el Día 0. Después se inyecta a los ratones 50-200 µg de reactivo de control o antagonista de IL-17/IL-23 1X-3X/semana durante 3 semanas. El volumen tumoral se controla 3X/semana durante 5 semanas. Los tumores significativamente más pequeños en comparación con ratones a los que se inyectó reactivo de control sugerirían neutralización o inhibición del crecimiento tumoral. Se inyecta a ratones BALB/c hembra de diez semanas de edad (Charles River Laboratories) s.c. en el flanco derecho 0,1 x 10⁶ células CT-26 el Día 0. Comenzando el día 5, se inyectan a grupos de ratones (n=10/grupo) i.p. 50-200 µg de reactivo de control o antagonista de IL-17/IL-23 1X-3X/semana durante 3 semanas. El crecimiento tumoral se controla 3X/semana durante 5 semanas usando mediciones con calibrador. El volumen tumoral se calcula usando la fórmula $\frac{1}{2}(B)^2 \cdot L$ (mm³).
- 35
- 40 Otro modelo es el modelo de Carcinoma de Mama 4T1: para ensayar si el antagonista de IL-17/IL-23 tiene efectos en el crecimiento tumoral en ratones, se inyecta a grupos de ratones s.c. el tumor 4T1 el Día 0. Se inyecta después a los ratones 50-200 µg de reactivo de control o antagonista de IL-17/IL-23 1X-3X/semana durante 3 semanas. El volumen tumoral se controla 3X/semana durante 5 semanas. Tumores significativamente menores en comparación con ratones a los que se inyectó reactivo de control sugerirían neutralización o inhibición del crecimiento tumoral. Se inyecta a ratones BALB/c hembra de diez semanas de edad (Charles River Laboratories) s.c. en el flanco derecho 0,1 x 10⁶ células 4T1 el Día 0. Comenzando el día 5, se inyectan a grupos de ratones (n=10/grupo) i.p. 50-200 µg de reactivo de control o antagonista de IL-17/IL-23 1X-3X/semana durante 3 semanas. El crecimiento tumoral se controla 3X/semana durante 5 semanas usando mediciones con calibrador. El volumen tumoral se calcula usando la fórmula $\frac{1}{2}(B)^2 \cdot L$ (mm³).
- 45
- 50 En un aspecto específico, dichas medicinas y medicamentos comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de IL-17F/IL-23 con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la mezcla es estéril.
- En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un anticuerpo aislado que se une con IL-17F. En otro aspecto, el anticuerpo imita la actividad de IL-17F (un anticuerpo agonista) o por el contrario el anticuerpo inhibe o neutraliza la actividad de IL-17F (un anticuerpo antagonista). En otro aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, que preferentemente tiene restos de región determinante de complementariedad (CDR) no humanos y restos de región marco conservada (FR) humanos.
- 55
- En una realización adicional, la divulgación se refiere a un procedimiento para identificar anticuerpos antagonistas de IL-17F e IL-23/p19, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto tanto IL-17F como p19 con una molécula candidata y controlar una actividad biológica mediada por IL-17F y/o IL-23. En otra realización, la invención se refiere a una composición de materia que comprende un anticuerpo antagonista de IL-17F/IL-23 que se une tanto
- 60

con IL-17F como con IL-23 en mezcla con un vehículo o excipiente. En un aspecto, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de IL-17F/IL-23.

5 En un aspecto, los anticuerpos antagonistas de IL-17A/F son útiles para: (a) reducir la infiltración de células inflamatorias en un tejido de un mamífero que lo necesite, (b) inhibir o reducir una respuesta inmunitaria en un mamífero que lo necesite, (c) disminuir la actividad de los linfocitos T o (d) disminuir la proliferación de linfocitos T en un mamífero que lo necesite en respuesta a un antígeno.

10 En otro aspecto, la composición comprende un principio activo adicional que puede, por ejemplo, ser un anticuerpo adicional o un agente citotóxico o quimioterapéutico. Preferentemente, la composición es estéril. En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con el sistema inmunitario en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de IL-17A/F-IL-23.

En otra realización más, la divulgación se refiere a un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido de la presente invención, en el que dicho polipéptido es capaz de unirse con IL-17A o IL-17F e IL-23p19. En una realización, el polipéptido inhibe la actividad de IL-17A o IL-17F e IL-23.

15 En otra realización más, la divulgación se refiere a un polipéptido aislado de la presente invención, en el que dicho polipéptido es capaz de unirse con IL-17A o IL-17F e IL-23p19. En una realización, el polipéptido inhibe la actividad de IL-17A o IL-17F e IL-23.

En otra realización más, la divulgación se refiere a un procedimiento para inhibir la producción de IL-17 por linfocitos T que comprende tratar los linfocitos T con un antagonista de IL-23/p19 (IL-23).

20 También se describen en el presente documento procedimientos para producir polipéptidos, en los que dichos procedimientos comprenden cultivar una célula huésped que comprende un vector que comprende la molécula de ácido nucleico codificante apropiada en condiciones adecuadas para la expresión de dicho anticuerpo y recuperar dicho anticuerpo del cultivo celular.

25 La memoria descriptiva describe un artículo de fabricación, que comprende: (a) una composición de materia que comprende un anticuerpo descrito en el presente documento; (b) un recipiente que contiene dicha composición; y (c) una etiqueta fijada a dicho recipiente, o un prospecto incluido en dicho recipiente que se refiere al uso de dicho anticuerpo en el tratamiento de una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario.

La memoria descriptiva también proporciona artículos de fabricación y kits que incluyen uno o más anticuerpos descritos en el presente documento.

30 Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada. Además, se identifican posteriormente diversas referencias.

En la descripción a continuación, se usan ampliamente varios términos. Las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar el entendimiento de la invención.

35 “Anticuerpos” (Ab) e “inmunoglobulinas” (Ig) son glucoproteínas que tienen las mismas características estructurales. Mientras que los anticuerpos muestran especificidad de unión por un antígeno específico, las inmunoglobulinas incluyen tanto anticuerpos como otras moléculas de tipo anticuerpo que carecen de especificidad antigénica. Los polipéptidos de este último tipo se producen, por ejemplo, a niveles bajos por el sistema linfático y a niveles aumentados por mielomas. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, la expresión “anticuerpo” o “péptido o péptidos de anticuerpo” se refiere a un anticuerpo intacto, o un fragmento de unión del mismo que compite con el anticuerpo intacto por la unión específica e incluye anticuerpos quiméricos, humanizados, completamente humanos y biespecíficos. En ciertas realizaciones, se producen fragmentos de unión por técnicas de ADN recombinante. En realizaciones adicionales, se producen fragmentos de unión por escisión enzimática o química de anticuerpos intactos. Los fragmentos de unión incluyen, pero sin limitación, Fab, Fab', F(ab)², F(ab')², Fv, y anticuerpos monocatenarios.

45 La expresión “anticuerpo aislado” como se usa en el presente documento se refiere a un anticuerpo que se ha identificado y separado y/o recuperado de un componente de su ambiente natural. Los componentes contaminantes de su ambiente natural son materiales que interferirían con los usos de diagnóstico o terapéuticos para el anticuerpo, y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteicos o no proteicos. En realizaciones preferidas, el anticuerpo se purificará (1) a más del 95 % en peso del anticuerpo como se determina por el procedimiento de Lowry, y más preferentemente más del 99 % en peso; (2) hasta un grado suficiente para obtener al menos 15 restos de la secuencia de aminoácidos N terminal o interna mediante el uso de un secuenciador de copa giratoria o (3) hasta su homogeneidad por SDS-PAGE en condiciones reductoras o no reductoras usando azul de Coomassie o, preferentemente, tinción de plata. El anticuerpo aislado incluye el anticuerpo *in situ* dentro de células recombinantes ya que al menos un componente del ambiente natural del anticuerpo no estará presente. Habitualmente, sin embargo, se preparará anticuerpo aislado por al menos una etapa de purificación.

50

55

- Un anticuerpo “variante” se refiere en el presente documento a una molécula que difiere en su secuencia de aminoácidos de una secuencia de aminoácidos de anticuerpo “parental” según la adición, delección y/o sustitución de uno o más restos de aminoácidos en la secuencia de anticuerpo parental. En la realización preferida, la variante comprende una o más sustituciones de aminoácidos en una o más regiones hipervariables del anticuerpo parental.
- 5 Por ejemplo, la variante puede comprender al menos uno, por ejemplo, de aproximadamente uno a aproximadamente diez, y preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente cinco, sustituciones en una o más regiones hipervariables del anticuerpo parental. Habitualmente, la variante tendrá una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75 % de identidad de secuencia de aminoácidos con las secuencias de dominio variable de cadena pesada o ligera del anticuerpo parental, más preferentemente al menos 80 %, más preferentemente al menos 85 %, más preferentemente al menos 90 % y más preferentemente al menos 95 %. La identidad u homología con respecto a esta secuencia se definen en el presente documento como el porcentaje de restos de aminoácidos en la secuencia candidata que son idénticos a los restos del anticuerpo parental, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para conseguir el porcentaje de identidad de secuencia máximo. No deberá interpretarse que ninguna de las extensiones, delecciones o inserciones N terminales, C
- 10 terminales o internas en la secuencia de anticuerpo afecta a la identidad u homología de secuencia. La variante conserva la capacidad para unirse con IL-17A o IL-17F humana e IL-23 (mediante p19) y preferentemente tiene propiedades que son superiores a las del anticuerpo parental. Por ejemplo, la variante puede tener una afinidad de unión más fuerte, capacidad potenciada para inhibir la inflamación inducida por IL-17A o IL-17F e IL-23. Para analizar dichas propiedades, debería compararse una forma Fab de la variante con una forma Fab del anticuerpo parental o una forma de longitud completa de la variante con una forma de longitud completa del anticuerpo parental, por ejemplo. El anticuerpo variante de interés particular en el presente documento es uno que presenta una potenciación de al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 20 veces y más preferentemente al menos aproximadamente 50 veces, de la actividad biológica en comparación con el anticuerpo parental.
- 15 La expresión “anticuerpo parental” como se usa en el presente documento se refiere a un anticuerpo que se codifica por una secuencia de aminoácidos usada para la preparación de la variante. Preferentemente, el anticuerpo parental tiene una región marco conservada humana y, si está presente, tiene región o regiones constantes de anticuerpo humanas. Por ejemplo, el anticuerpo parental puede ser un anticuerpo humanizado o humano.
- 20 El término “agonista” se refiere a cualquier compuesto incluyendo una proteína, polipéptido, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo, molécula grande o molécula pequeña (menor de 10 kD), que aumente la actividad, activación o función de otra molécula.
- 25 El término “antagonista” se refiere a cualquier compuesto incluyendo una proteína, polipéptido, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo, molécula grande o molécula pequeña (menor de 10 kD), que reduzca la actividad, activación o función de otra molécula.
- 30 La expresión “unión de un polipéptido” incluye, pero sin limitación, la unión de un polipéptido ligando de la presente invención con un receptor; la unión de un polipéptido receptor de la presente invención con un ligando; la unión de un anticuerpo de la presente invención con un antígeno o epítipo; la unión de un antígeno o epítipo de la presente invención con un anticuerpo; la unión de un anticuerpo de la presente invención con un anticuerpo anti idiotípico; la unión de un anticuerpo anti idiotípico de la presente invención con un ligando, la unión de un anticuerpo anti
- 35 idiotípico de la presente invención con un receptor; la unión de un anticuerpo anti anti idiotípico de la presente invención con un ligando, receptor o anticuerpo, etc.
- 40 Un anticuerpo “biespecífico” o “bifuncional” es un anticuerpo híbrido que tiene dos pares de cadena pesada/ligera diferentes y dos sitios de unión diferentes. Pueden producirse anticuerpos biespecíficos por una diversidad de procedimientos incluyendo, pero sin limitación, fusión de hibridomas o unión de fragmentos Fab'. Véase, por ejemplo, Songsivilai y Lachmann (1990), Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321; Kostelny y col. (1992), J. Immunol. 148: 1547-1553.
- 45 La expresión “anticuerpo quimérico” o “anticuerpos quiméricos” se refiere a anticuerpos cuyos genes de cadena ligera y pesada se han construido, típicamente por ingeniería genética, a partir de genes de región variable y constante de inmunoglobulina que pertenecen a diferentes especies. Por ejemplo, los segmentos variables de los genes de un anticuerpo monoclonal de ratón pueden unirse con segmentos constantes humanos, tales como gamma 1 y gamma 3. Un anticuerpo quimérico terapéutico típico es por lo tanto una proteína híbrida compuesta del dominio de unión a antígeno o variable de un anticuerpo de ratón y el dominio constante de un anticuerpo humano, aunque pueden usarse otras especies de mamífero. Específicamente, se produce un anticuerpo quimérico por una tecnología de ADN recombinante en la que todas o parte de las regiones bisagra y constantes de una cadena ligera, cadena pesada, o ambas, de inmunoglobulina han sustituido a las regiones correspondientes de la cadena ligera o
- 50 cadena pesada de inmunoglobulina de otro animal. De esta manera, la parte de unión a antígeno del anticuerpo monoclonal parental se injerta en la cadena principal del anticuerpo de otra especie. Un enfoque, descrito en el documento EP 0239400 de Winter y col. describe la sustitución de las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de una especie por las de otra especie, tal como sustituir las CDR de dominios de región variable de inmunoglobulina de cadena pesada y ligera humana con CDR de dominios de región variable de ratón. Estos anticuerpos alterados pueden combinarse posteriormente con regiones constantes de inmunoglobulina
- 55
- 60

humana para formar anticuerpos que son humanos excepto por las CDR murinas sustituidas que son específicas para el antígeno. Pueden encontrarse procedimientos para injertar regiones CDR de anticuerpos, por ejemplo, en Riechmann y col. (1988) Nature 332: 323-327 y Verhoeyen y col. (1988) Science 239: 1534-1536.

5 La expresión "título de neutralización eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad de anticuerpo que corresponde a la cantidad presente en el suero de animales (ser humano o rata alodonorera) que se ha mostrado que es clínicamente eficaz (en seres humanos) o para reducir el virus en 99 % en, por ejemplo, ratas alodonoreras. La reducción del 99 % se define por una exposición específica de, por ejemplo, 10^3 ufp, 10^4 ufp, 10^5 ufp, 10^6 ufp, 10^7 ufp, 10^8 ufp, o 10^9 ufp) de RSV.

10 Como se usa en el presente documento, el término "epítipo" se refiere a la parte de un antígeno con la que se une de forma específica un anticuerpo. Por lo tanto, el término "epítipo" incluye cualquier determinante proteico capaz de unirse específicamente con una inmunoglobulina o receptor de linfocitos T. Los determinantes epitópicos habitualmente consisten en agrupamientos químicamente tensioactivos de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcares y habitualmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Más específicamente, la expresión "epítipo de IL-17", "epítipo de IL-23" 15 y/o "epítipo de "IL-23/p19" como se usa en el presente documento se refiere a una parte del polipéptido correspondiente que tiene actividad antigénica o inmunogénica en un animal, preferentemente en un mamífero, y más preferentemente en un ratón o un ser humano. Un epítipo que tiene actividad inmunogénica es una parte de un polipéptido de IL-17A, IL-17F o IL-23/p19 que induce una respuesta de anticuerpo en un animal. Un epítipo que tiene actividad antigénica es una parte de un polipéptido de IL-17A, IL-17F o IL-23/p19 con el que se une de forma 20 inmunoespecífica un anticuerpo como se determina por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica, por ejemplo, mediante inmunoensayos. No se requiere necesariamente que los epítipos antigénicos sean inmunogénicos. Dichos epítipos pueden ser de naturaleza lineal o pueden ser un epítipo discontinuo. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, la expresión "epítipo conformacional" se refiere a un epítipo discontinuo formado por una relación espacial entre aminoácidos de un antígeno distinta de una serie continua de aminoácidos.

25 La expresión "marcado con epítipo" cuando se usa en el presente documento se refiere al anticuerpo anti IL-17A, anti IL-17F o anti IL-23/p19 fusionado con un "marcador epitópico". El polipéptido marcador epitópico tiene suficientes restos para proporcionar un epítipo contra el que puede prepararse un anticuerpo, pero es suficientemente corto para que no interfiera con la actividad de anticuerpos de la presente invención. El marcador epitópico preferentemente es suficientemente único para que el anticuerpo contra el mismo no reaccione 30 sustancialmente de forma cruzada con otros epítipos. Los polipéptidos marcadores adecuados generalmente tienen al menos 6 restos de aminoácidos y habitualmente entre aproximadamente 8 y 50 restos de aminoácidos (preferentemente entre aproximadamente 9 y 30 restos). Los ejemplos incluyen el polipéptido marcador HA de la gripe y su anticuerpo 12CA5 (Field y col. Mol. Cell. Biol. 8: 2159-2165 (1988)); el marcado c-myc y los anticuerpos 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 y 9E10 para el mismo (Evan y col., Mol. Cell. Biol. 5(12): 3610-3616(1985)); y el marcador de glucoproteína D (gD) del virus del Herpes Simple (Paborsky y col., Protein Engineering 3(6): 547-553(1990)). En ciertas realizaciones, el marcador epitópico es un "epítipo de unión al receptor de recuperación". Como se usa en el presente documento, la expresión "epítipo de unión al receptor de recuperación" se refiere a un epítipo de la región Fc de una molécula de IgG (por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃, o IgG₄) que es responsable de aumentar la semivida en suero *in vivo* de la molécula de IgG.

40 El término "fragmento" como se usa en el presente documento se refiere a un péptido o polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 5 restos de aminoácidos contiguos, al menos 10 restos de aminoácidos contiguos, al menos 15 restos de aminoácidos contiguos, al menos 20 restos de aminoácidos contiguos, al menos 25 restos de aminoácidos contiguos, al menos 40 restos de aminoácidos contiguos, al menos 50 restos de aminoácidos contiguos, al menos 60 restos de aminoácidos contiguos, al menos 70 restos de aminoácidos contiguos, al menos 80 restos de aminoácidos contiguos, al menos 90 restos de aminoácidos contiguos, al menos 100 restos de aminoácidos contiguos, al menos 125 restos de aminoácidos contiguos, al menos 150 restos de aminoácidos contiguos, al menos 175 restos de aminoácidos contiguos, al menos 200 restos de aminoácidos contiguos o al menos 250 restos de aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de IL- 45 17 o IL-23/p19 o un anticuerpo que se une inmunoespecíficamente con un polipéptido de IL-17 o IL-23 (mediante 50 p19) o tanto IL-17 como IL-23/p19.

Como se usa en el presente documento, el término "inmunoglobulina" se refiere a una proteína que consiste en uno o más polipéptidos sustancialmente codificados por genes de inmunoglobulina. Una forma de inmunoglobulina constituye la unidad estructural básica de un anticuerpo. Esta forma es un tetrámero y consiste en dos pares idénticos de cadenas de inmunoglobulina, teniendo cada par una cadena ligera y una pesada. En cada par, las 55 regiones variables de cadena ligera y pesada son responsables juntas de la unión a un antígeno, y las regiones constantes son responsables de las funciones efectoras del anticuerpo.

Las "cadenas ligeras" de inmunoglobulina de longitud completa (de aproximadamente 25 Kd o 214 aminoácidos) se codifican por un gen de región variable en el extremo NH₂ terminal (aproximadamente 110 aminoácidos) y un gen de región constante kappa o lambda en el extremo COOH- terminal. Las "cadenas pesadas" de inmunoglobulina de longitud completa (aproximadamente 50 Kd o 446 aminoácidos), se codifican de forma similar por un gen de región variable (aproximadamente 116 aminoácidos) y uno de los otros genes de región constante anteriormente 60

mencionados (aproximadamente 330 aminoácidos). Las cadenas pesadas se clasifican como gamma, mu, alfa, delta, o épsilon, y definen el isotipo del anticuerpo como IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, respectivamente. Dentro de las cadenas ligeras y pesadas, las regiones variables y constantes se unen por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, incluyendo también la cadena pesada una región "D" de aproximadamente 10 aminoácidos más. (Véase en general, (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N. Y., 1989), C. 7 (incorporada por referencia en su totalidad para todos los fines).

Una región variable de cadena ligera o pesada de inmunoglobulina consiste en una región "marco conservada" interrumpida por tres regiones hipervariables. Por lo tanto, la expresión "región hipervariable" se refiere a los restos de aminoácidos de un anticuerpo que son responsables de la unión a antígeno. La región hipervariable comprende restos de aminoácidos de una "región determinante de complementariedad" o "CDR" (Kabat y col., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)) y/o los restos de un "bucle hipervariable" (Chothia y Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196: 901-917) (ambos de los cuales se incorporan en la presente memoria por referencia). Los restos de "Región Marco conservada" o "FR" son los restos del dominio variable distintos de los restos de región hipervariable como se definen en el presente documento. Las secuencias de las regiones marco conservadas de cadenas ligeras o pesadas diferentes se conservan relativamente dentro de una especie. Por lo tanto, una "región marco conservada humana" es una región marco conservada que es sustancialmente idéntica (aproximadamente 85 % o más, habitualmente 90-95 % o más) a la región marco conservada de una inmunoglobulina humana de origen natural. La región marco conservada de un anticuerpo, es decir las regiones marco conservadas combinadas de las cadenas ligeras y pesadas constituyentes, actúan para situar y alinear las CDR. Las CDR son principalmente responsables de la unión con un epítipo de un antígeno.

En consecuencia, el término inmunoglobulina "humanizada" se refiere a una inmunoglobulina que comprende una región marco conservada humana y una o más CDR de una inmunoglobulina no humana (habitualmente de ratón o de rata). La inmunoglobulina no humana que proporciona las CDR se denomina la "donante" y la inmunoglobulina humana que proporciona el marco conservado se denomina la "acceptora". No es necesario que estén presentes regiones constantes, pero si lo están, pueden ser sustancialmente idénticas a regiones constantes de inmunoglobulina humana, es decir, al menos aproximadamente 85-90 %, preferentemente aproximadamente 95 % o más idénticas. Por lo tanto, todas las partes de una inmunoglobulina humanizada, excepto posiblemente las CDR, son sustancialmente idénticas a partes correspondientes de secuencias de inmunoglobulina humana naturales. Un "anticuerpo humanizado" es un anticuerpo que comprende una cadena ligera humanizada y una inmunoglobulina de cadena pesada humanizada. Por ejemplo, un anticuerpo humanizado no abarcaría un anticuerpo quimérico típico como se ha definido anteriormente, por ejemplo, porque la región variable completa de un anticuerpo quimérico es no humana.

Como se usa en el presente documento, la expresión "anticuerpo humano" incluye un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de una inmunoglobulina humana e incluye anticuerpos aislados de bibliotecas de inmunoglobulina humana o de animales transgénicos para una o más inmunoglobulinas humanas y que no expresan inmunoglobulinas endógenas, como se describe, por ejemplo, en Kucherlapati y col. en la Patente de Estados Unidos N° 5.939.598.

La expresión "anticuerpos alterados genéticamente" significa anticuerpos en los que la secuencia de aminoácidos se ha variado de la de un anticuerpo nativo. Debido a la relevancia de las técnicas de ADN recombinante en la generación de anticuerpos, no es necesario limitarse a las secuencias de aminoácidos halladas en anticuerpos naturales; los anticuerpos pueden rediseñarse para obtener características deseadas. Las posibles variaciones son muchas y varían del cambio de solamente uno o unos pocos aminoácidos hasta el rediseño completo de, por ejemplo, la región variable constante. En general, se realizarán cambios en la región constante para mejorar o alterar características, tales como fijación de complemento, interacción con membranas y otras funciones efectoras. Se realizarán cambios en la región variable para mejorar las características de unión a antígeno.

Además de anticuerpos, pueden existir inmunoglobulinas en una diversidad de formas distintas incluyendo, por ejemplo, monocatenaria o Fv, Fab y (Fab')₂, así como diacuerpos, anticuerpos lineales, anticuerpos híbridos multivalentes o multiespecíficos (como se ha descrito anteriormente y en detalle en: Lanzavecchia y col., *Eur. J. Immunol.* 17, 105 (1987)) y en cadenas individuales (por ejemplo, Huston y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 85, 5879-5883 (1988) y Bird y col., *Science*, 242, 423-426 (1988), que se incorporan en la presente memoria por referencia). (Véase, en general, Hood y col., "Immunology", Benjamin, N. Y., 2ª ed. (1984), y Hunkapiller y Hood, *Nature*, 323, 15-16 (1986), que se incorporan en la presente memoria por referencia).

Como se usa en el presente documento, las expresiones "Fv monocatenario", "anticuerpos monocatenarios", "Fv" o "scFv" se refieren a fragmentos de anticuerpo que comprenden las regiones variables de las cadenas tanto pesadas como ligeras, pero carecen de las regiones constantes, aunque dentro de una cadena polipeptídica individual. Generalmente, un anticuerpo monocatenario comprende además un engarce polipeptídico entre los dominios VH y VL que le permite formar la estructura deseada lo que permitiría la unión a antígenos. Se analizan anticuerpos monocatenarios en detalle en Pluckthun en *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg y Moore eds. Springer-Verlag, Nueva York, páginas. 269-315 (1994). Se conocen diversos procedimientos para generar anticuerpos monocatenarios, incluyendo los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 4.694.778 y 5.260.203; Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 88/01649; Bird (1988) *Science* 242: 423-442;

Huston y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883; Ward y col. (1989) Nature 334: 54454; Skerra y col. (1988) Science 242: 1038-1041, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia para cualquier fin. En realizaciones específicas, los anticuerpos monocatenarios también pueden ser biespecíficos y/o humanizados.

5 Un "fragmento Fab" está comprendido de una cadena ligera y las regiones C_{H1} y variables de una cadena pesada. La cadena pesada de una molécula Fab no puede formar un enlace disulfuro con otra molécula de cadena pesada.

Un "fragmento Fab" contiene una cadena ligera y una cadena pesada que contiene más de la región constante, entre los dominios C_{H1} y C_{H2}, de modo que puede formarse un enlace disulfuro intercatenario entre dos cadenas pesadas para formar una molécula F(ab')₂.

10 Un "fragmento F(ab')₂" contiene dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas que contienen una parte de la región constante entre los dominios C_{H1} y C_{H2}, de modo que se forme un enlace disulfuro intercatenario entre dos cadenas pesadas.

15 El término "diacuerpos" se refiere a fragmentos de anticuerpo pequeños con dos sitios de unión a antígeno, comprendiendo dichos fragmentos un dominio variable de cadena pesada (V_H) conectado con un dominio variable de cadena ligera (V_L) en la misma cadena polipeptídica (V_H-V_L). Usando un engarce que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena, se obliga a los dominios a emparejarse con los dominios complementarios de otra cadena y crear dos sitios de unión a antígeno. Los diacuerpos se describen más completamente, por ejemplo, en los documentos EP 404.097; WO 93111161; y Hollinger y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993).

20 La expresión "anticuerpo lineales" se refiere a los anticuerpos descritos en Zapata y col. Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995). Brevemente, estos anticuerpos comprenden un par de segmentos Fd en tándem (V_H-C_{H1}-V_H-C_{H1}) que forman un par de regiones de unión a antígeno. Los anticuerpos lineales pueden ser biespecíficos o monoespecíficos.

25 La expresión "fragmento de inmunoglobulina inmunológicamente funcional" como se usa en el presente documento se refiere a un fragmento polipeptídico que contiene al menos los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina. Un fragmento de inmunoglobulina inmunológicamente funcional de la invención es capaz de unirse con un ligando, evitar la unión del ligando con su receptor, interrumpir la respuesta biológica resultante de la unión del ligando con el receptor, o cualquier combinación de los mismos. Preferentemente, un fragmento de inmunoglobulina inmunológicamente funcional de la invención se une específicamente con IL-17-A o IL-17F e IL-23/p19.

30 La expresión "anticuerpo monoclonal" como se usa en el presente documento no se limita a anticuerpos producidos mediante tecnología de hibridoma. La expresión "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo que deriva de un clon individual, incluyendo cualquier clon eucariota, procarriota o de fago, y no el procedimiento por el que se produce.

35 Como se usa en el presente documento, "ácido nucleico" o "molécula de ácido nucleico" se refiere a polinucleótidos, tales como ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), oligonucleótidos, fragmentos generados por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y fragmentos generados por cualquiera de ligamiento, escisión, acción de endonucleasas y acción de exonucleasas. Las moléculas de ácido nucleico pueden estar compuestas de monómeros que son nucleótidos de origen natural (tales como ADN y ARN), o análogos de nucleótidos de origen natural (por ejemplo, formas α -enantioméricas de nucleótidos de origen natural), o una combinación de ambos. Los nucleótidos modificados pueden tener alteraciones en restos de azúcares y/o en restos de bases de pirimidina o purina. Las modificaciones de azúcares incluyen, por ejemplo, reemplazo de uno o más grupos hidroxilo con halógenos, grupos alquilo, aminas y grupos azido, o los azúcares pueden funcionalizarse como éteres o ésteres. Además, el resto de azúcar completo puede reemplazarse con estructura estérica y electrónicamente similares, tales como aza-azúcares y análogos de azúcar carbocíclicos. Los ejemplos de modificaciones en un resto de base incluyen purinas y pirimidinas alquiladas, purinas o pirimidinas aciladas, u otros sustitutos heterocíclicos bien conocidos. Los monómeros de ácidos nucleicos pueden unirse por enlaces fosfodiésteres o análogos de dichos enlaces. Los análogos de enlaces fosfodiéster incluyen fosforotioato, fosforoditioato, fosforoselenoato, fosfordiselenoato, fosforoanilotoato, fosforoanilidato, fosforoamidato y similares. La expresión "molécula de ácido nucleico" también incluye los llamados "ácidos péptido nucleicos", que comprenden bases de ácido nucleico de origen natural o modificadas unidas con una cadena principal de poliamida. Los ácidos nucleicos pueden ser monocatenarios o bicatenarios.

La expresión "complemento de una molécula de ácido nucleico" se refiere a una molécula de ácido nucleico que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria y orientación inversa en comparación con una secuencia de nucleótidos de referencia.

55 La expresión "secuencia de nucleótidos degenerada" indica una secuencia de nucleótidos que incluye uno o más codones degenerados en comparación con una molécula de ácido nucleico de referencia que codifica un polipéptido. Los codones degenerados contienen tripletes de nucleótidos diferentes, pero codifican el mismo resto de aminoácido (es decir, los tripletes GAU y GAC codifican cada uno Asp).

La expresión “gen estructural” se refiere a una molécula de ácido nucleico que se transcribe a ARN mensajero (ARNm), que después se traduce a una secuencia de aminoácidos característicos de un polipéptido específico.

Una “molécula de ácido nucleico aislada” es una molécula de ácido nucleico que no está integrada en el ADN genómico de un organismo. Por ejemplo, una molécula de ADN que codifica un factor de crecimiento que se ha separado del ADN genómico de una célula es una molécula de ADN aislada. Otro ejemplo de una molécula de ácido nucleico aislada es una molécula de ácido nucleico sintetizada químicamente que no está integrada en el genoma de un organismo. Una molécula de ácido nucleico que se ha aislado de una especie particular es menor que la molécula de ADN completa de un cromosoma de esa especie.

Una “construcción de molécula de ácido nucleico” es una molécula de ácido nucleico, bien monocatenaria o bien bicatenaria, que se ha modificado mediante intervención humana para contener segmentos de ácido nucleico combinados y yuxtapuestos en una disposición no existente en la naturaleza.

“ADN lineal” indica moléculas de ADN no circular que tienen extremos 5' y 3' libres. El ADN lineal puede prepararse a partir de moléculas de ADN circular cerradas, tales como plásmidos, mediante digestión enzimática o alteración física.

El “ADN complementario (ADNc)” es una molécula de ADN monocatenaria que se forma a partir de un molde de ARNm mediante la enzima transcriptasa inversa. Típicamente, se emplea un cebador complementario de partes de ARNm para el inicio de la transcripción inversa. Los expertos en la materia también usan el término “ADNc” para hacer referencia a una molécula de ADN bicatenaria consistente en dicha molécula de ADN monocatenaria y su cadena de ADN complementaria. El término “ADNc” también se refiere a un clon de una molécula de ADNc sintetizada a partir de un molde de ARN.

Un “promotor” es una secuencia de nucleótidos que dirige la transcripción de un gen estructural. Típicamente, un promotor se localiza en la región no codificante 5' de un gen, próximo al sitio de inicio de la transcripción de un gen estructural. Los elementos de secuencia dentro de promotores que actúan en el inicio de la transcripción se caracterizan con frecuencia por secuencias de nucleótidos consenso. Estos elementos promotores incluyen sitios de unión a ARN polimerasa, secuencias TATA, secuencias CAAT, elementos específicos de diferenciación (DSE; McGehee y col., *Mol. Endocrinol.* 7: 551 (1993)), elementos de respuesta a AMP cíclico (CRE), elementos de respuesta al suero (SRE; Treisman, *Seminars in Cancer Biol.* 1: 47 (1990)), elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) y sitios de unión para otros factores de transcripción, tales como CRE/ATF (O'Reilly y col., *J. Biol. Chem.* 267: 19938 (1992)), AP2 (Ye y col., *J. Biol. Chem.* 269: 25728 (1994)), SP1, proteína de unión a elemento de respuesta a AMPc (CREB; Loeken, *Gene Expr.* 3: 253 (1993)) y factores octaméricos (véase, en general, Watson y col., eds., *Molecular Biology of the Gene*, 4ª ed. (The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. 1987), y Lemaigre y Rousseau, *Biochem. J.* 303: 1 (1994)). Si un promotor es un promotor inducible, entonces la velocidad de transcripción aumenta en respuesta a un agente inductor. Por el contrario, la velocidad de transcripción no está regulada por un agente inductor si el promotor es un promotor constitutivo. También se conocen promotores reprimibles.

Un “promotor central” contiene secuencias de nucleótidos esenciales para la función promotora, incluyendo la caja TATA y el inicio de la transcripción. Por esta definición, un promotor central puede tener o no actividad detectable en ausencia de secuencias específicas que pueden potenciar la actividad o conferir actividad específica de tejido.

Un “elemento regulador” es una secuencia de nucleótidos que modula la actividad de un promotor central. Por ejemplo, un elemento regulador puede contener una secuencia de nucleótidos que se une con factores celulares que permiten la transcripción exclusiva o preferentemente en células, tejidos u órganos particulares. Estos tipos de elementos reguladores se asocian normalmente con genes que se expresan de una manera “específica de célula”, “específica de tejido” o “específica de órgano”.

Un “potenciador” es un tipo de elemento regulador que puede aumentar la eficacia de la transcripción, independientemente de la distancia u orientación del potenciador en relación con el sitio de inicio de la transcripción.

“ADN heterólogo” se refiere a una molécula de ADN o una población de moléculas de ADN, que no existe de forma natural dentro de una célula huésped dada. Las moléculas de ADN heterólogas para una célula huésped particular pueden contener ADN derivado de la especie de célula huésped (es decir, ADN endógeno) siempre que ese ADN huésped se combine con ADN no del huésped (es decir, ADN exógeno). Por ejemplo, se considera que una molécula de ADN que contiene un segmento de ADN no del huésped que codifica un polipéptido unido operativamente con un segmento de ADN del huésped que comprende un promotor de la transcripción es una molécula de ADN heterólogo. Por el contrario, una molécula de ADN heteróloga puede comprender un gen endógeno unido operativamente con un promotor exógeno. Como otra ilustración, se considera que una molécula de ADN que comprende un gen derivado de una célula de tipo silvestre es ADN heterólogo si esa molécula de ADN se introduce en una célula mutante que carece del gen de tipo silvestre.

Un “polipéptido” es un polímero de restos de aminoácidos unido por enlaces peptídicos, bien producido de forma natural o de forma sintética. Los polipéptidos de menos de aproximadamente 10 restos de aminoácidos se denominan habitualmente “péptidos”.

5 Una “proteína” es una macromolécula que comprende una o más cadenas polipeptídicas. Una proteína también puede comprender componentes no peptídicos, tales como grupos de carbohidratos. Pueden añadirse carbohidratos y otros sustituyentes no peptídicos a una proteína por la célula en la que se produce la proteína, y variarán con el tipo de célula. Las proteínas se definen en el presente documento con respecto a sus estructuras de cadena principal de aminoácidos; generalmente no se especifican los sustituyentes tales como grupos de carbohidratos, pero no obstante pueden estar presentes.

10 Un péptido o polipéptido codificado por una molécula de ADN no del huésped es un péptido o polipéptido “heterólogo”.

15 Un “vector de clonación” es una molécula de ácido nucleico, tal como un plásmido, cósmido o bacteriófago, que tiene la capacidad de replicar de forma autónoma en una célula huésped. Los vectores de clonación típicamente contienen un sitio o un pequeño número de sitios de reconocimiento de endonucleasas de restricción que permiten la inserción de una molécula de ácido nucleico de una manera determinable sin pérdida de una función biológica esencial del vector, así como secuencias de nucleótidos que codifican un gen marcador que es adecuado para su uso en la identificación y selección de células transformadas con el vector de clonación. Los genes marcadores típicamente incluyen genes que proporcionan resistencia a tetraciclina o resistencia a ampicilina.

20 Un “vector de expresión” es una molécula de ácido nucleico que codifica un gen que se expresa en una célula huésped. Típicamente, un vector de expresión comprende un promotor de la transcripción, un gen y un terminador de la transcripción. La expresión génica generalmente se sitúa bajo el control de un promotor, y se dice que dicho gen está “unido operativamente con” el promotor. De forma similar, un elemento regulador y un promotor central están unidos operativamente si el elemento regulador modula la actividad del promotor central.

25 Un “huésped recombinante” es una célula que contiene una molécula de ácido nucleico heteróloga, tal como un vector de clonación o vector de expresión. En el presente contexto, un ejemplo de un huésped recombinante es una célula que produce un antagonista de la presente invención de un vector de expresión. Por el contrario, dicho antagonista puede producirse por una célula que es una “fuente natural” de dicho antagonista, y que carece de un vector de expresión.

30 Una “proteína de fusión” es una proteína híbrida expresada por una molécula de ácido nucleico que comprende secuencias de nucleótidos de al menos dos genes. Por ejemplo, una proteína de fusión puede comprender al menos parte de un polipéptido de IL-17RA fusionado con un polipéptido que se une con una matriz de afinidad. Dicha proteína de fusión proporciona un medio para aislar grandes cantidades de IL-17RA usando cromatografía de afinidad.

35 El término “receptor” indica una proteína asociada a células que se une con una molécula bioactiva denominada un “ligando”. Esta interacción media en el efecto del ligando en la célula. Los receptores pueden ser unidos a membrana, citosólicos o nucleares; monoméricos (por ejemplo, receptor de hormonas estimulantes del tiroides, receptor beta-adrenérgico) o multiméricos (por ejemplo, receptor de PDGF, receptor de la hormona del crecimiento, receptor de IL-3, receptor de GM-CSF, receptor de G-CSF, receptor de eritropoyetina y receptor de IL-6). Los receptores unidos a membrana se caracterizan por una estructura de dominio múltiple que comprende un dominio de unión a ligando extracelular y un dominio efector intracelular que está típicamente implicado en la transducción de señal. En ciertos receptores unidos a membrana, el dominio de unión a ligando extracelular y el dominio efector intracelular se localizan en polipéptidos separados que comprenden el receptor funcional completo.

45 En general, la unión del ligando con el receptor da como resultado un cambio conformacional en el receptor que provoca una interacción entre el dominio efector y otra molécula u otras moléculas en la célula, lo que a su vez conduce a una alteración en el metabolismo de la célula. Los acontecimientos metabólicos que con frecuencia se ligan a interacciones receptor-ligando incluyen transcripción génica, fosforilación, desfosforilación, aumentos de la producción de AMP cíclico, movilización del calcio celular, movilización de los lípidos de membrana, adhesión celular, hidrólisis de lípidos de inositol e hidrólisis de fosfolípidos.

50 La expresión “secuencia señal secretora” indica una secuencia de ADN que codifica un péptido (un “péptido secretor”) que, como componente de un polipéptido mayor, dirige el polipéptido mayor a través de una ruta secretora de una célula en la que se sintetiza. El polipéptido mayor se escinde habitualmente para retirar el péptido secretor durante el tránsito a través de la ruta secretora.

55 Un “polipéptido aislado” es un polipéptido que está esencialmente sin componentes celulares contaminantes, tales como carbohidratos, lípidos u otras impurezas proteicas asociadas con el polipéptido en la naturaleza. Típicamente, una preparación de polipéptido aislado contiene el polipéptido en una forma altamente purificada, es decir, al menos aproximadamente 80 % pura, al menos aproximadamente 90 % pura, al menos aproximadamente 95 % pura, más de 95 % pura, tal como 96 %, 97 %, 98 % o más pura, o más de 99 % pura. Un modo de mostrar que una preparación proteica particular contiene un polipéptido aislado es mediante la aparición de una banda individual

después de electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfato sódico (SDS) de la preparación de proteína y tinción con Azul Brillante de Coomassie del gel. Sin embargo, el término “aislado” no excluye la presencia del mismo polipéptido en formas físicas alternativas, tales como dímeros o como alternativa formas glucosiladas o derivatizadas.

5 Las expresiones “amino terminal” y “carboxilo terminal” se usan en el presente documento para indicar posiciones dentro de polipéptidos. Cuando el contexto lo permita, estas expresiones se usan en referencia a una secuencia o parte de un polipéptido particular para indicar proximidad o posición relativa. Por ejemplo, una cierta secuencia situada carboxilo terminal de una secuencia de referencia dentro de un polipéptido se localiza próxima al extremo carboxilo de la secuencia de referencia, pero no está necesariamente en el extremo carboxilo terminal del polipéptido completo.

El término “expresión” se refiere a la biosíntesis de un producto génico. Por ejemplo, en el caso de un gen estructural, la expresión implica transcripción del gen estructural en ARNm y la traducción de ARNm en uno o más polipéptidos.

15 Como se usa en el presente documento, el término “inmunomodulador” incluye citocinas, factores de crecimiento de células madre, linfotoxinas, moléculas co-estimuladoras, factores hematopoyéticos y similares, y análogos sintéticos de estas moléculas.

20 La expresión “par complemento/anti-complemento” indica restos no idénticos que forman un par estable, no asociado de forma covalente en condiciones apropiadas. Por ejemplo, la biotina y avidina (o estreptavidina) son miembros prototípicos de un par de complemento/anti-complemento. Otros pares de complemento/anti-complemento ejemplares incluyen pares receptor/ligando, pares anticuerpo/antígeno (o hapteno o epítipo), pares de polinucleótidos con sentido/antisentido y similares. Cuando es deseable la disociación posterior del par complemento/anti-complemento, el par complemento/anti-complemento preferentemente tiene una afinidad de unión menor de 10^9 M^{-1} .

25 Como se usa en el presente documento, un “agente terapéutico” es una molécula o átomo que se conjuga con un resto de anticuerpo para producir un conjugado que es útil para la terapia. Los ejemplos de agentes terapéuticos incluyen fármacos, toxinas, inmunomoduladores, quelantes, compuestos de boro, agentes fotoactivos o colorantes y radioisótopos.

30 Un “marcador detectable” es una molécula o átomo que puede conjugarse con un resto de anticuerpo para producir una molécula útil para el diagnóstico. Los ejemplos de marcadores detectables incluyen quelantes, agentes fotoactivos, radioisótopos, agentes fluorescentes, iones paramagnéticos u otros restos marcadores.

35 La expresión “marcador de afinidad” se usa en el presente documento para indicar un segmento polipeptídico que puede unirse con un segundo polipéptido para proporcionar purificación o detección del segundo polipéptido o proporcionar sitios para unión del segundo polipéptido con un sustrato. En principio, cualquier péptido o proteína para el que esté disponible un anticuerpo u otro agente de unión específico puede usarse como un marcador de afinidad. Los marcadores de afinidad incluyen un tramo de poli-histidina, proteína A (Nilsson y col., EMBO J. 4: 1075 (1985); Nilsson y col., Methods Enzymol. 198:3 (1991)), glutatión S transferasa (Smith y Johnson, Gene 67: 31 (1988)), marcador de afinidad Glu-Glu (Grussenmeyer y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 7952 (1985)), sustancia P, péptido FLAG (Hopp y col., Biotechnology 6: 1204 (1988)), péptido de unión a estreptavidina u otro epítipo antigénico o dominio de unión. Véase, en general, Ford y col., Protein Expression and Purification 2:95 (1991). Están disponibles moléculas de ADN que codifican marcadores de afinidad de proveedores comerciales (por ejemplo, Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ).

45 Un “polipéptido diana” o un “péptido diana” es una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un epítipo, y que se expresa en una célula diana, tal como una célula tumoral, o una célula que corta un antígeno de agente infeccioso. Los linfocitos T reconocen epítopos peptídicos presentados por una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad a un polipéptido diana o péptido diana y típicamente lisan la célula diana o reclutan otras células inmunitarias al sitio de la célula diana, destruyendo este modo la célula diana.

Debido a la imprecisión de los procedimientos analíticos convencionales, se entiende que los pesos moleculares y longitudes de polímeros son valores aproximados. Cuando se expresa dicho valor como “alrededor de” X o “aproximadamente” X, se entenderá que el valor indicado de X es preciso hasta $\pm 10 \%$.

50 Los anticuerpos de la invención comprenden una primera parte de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F y una segunda parte de anticuerpo que se une con IL-23 (mediante p19). En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención se unen específicamente con una forma monomérica tanto de IL-17A como de IL-17F. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención se unen con una forma homodimérica de bien IL-17A o bien IL-17F. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención se unen con una forma heterodimérica de IL-17A/F. En otras realizaciones más, los anticuerpos de la invención se unen específicamente con una forma multimérica de IL-17 (por ejemplo, una forma heterodimérica). Por ejemplo, IL-17 puede formar un heterodímero con cualquier otro miembro de la familia IL-17 de ligandos, tal como IL-17B, IL-17C o IL-17F. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención se unen con una forma homodimérica o heterodimérica de IL-23 (mediante unión con la subunidad p19).

Los anticuerpos preferidos de la invención bloquean las actividades biológicas de IL-17A o IL-17F e IL-23, bien individualmente o juntos.

5 Los anticuerpos de la invención incluyen partes de anticuerpos intactos que conservan la especificidad de unión a antígeno, por ejemplo, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂, fragmentos F(v), monómeros o dímeros de cadena pesada, monómeros o dímeros de cadena ligera, dímeros consistentes en una cadena pesada y una ligera, y similares. Por lo tanto, los fragmentos de unión a antígeno, así como polipéptidos diméricos o triméricos de longitud completa derivados de los anticuerpos anteriormente descritos son en sí mismos útiles.

10 El uso directo de anticuerpos monoclonales de roedor (MAb) como agentes terapéuticos humanos condujo a respuestas de anticuerpo humano anti-roedor ("HARA") (por ejemplo, anticuerpo humano anti-ratón ("HAMA")) que se produjeron en un número significativo de pacientes tratados con el anticuerpo derivado de roedor (Khazaeli, y col., (1994) Immunother. 15: 42-52). Se cree que los anticuerpos quiméricos que contienen menos secuencias de aminoácidos murinas evitan el problema de la inducción de una respuesta inmunitaria en seres humanos.

15 El refinamiento de los anticuerpos para evitar el problema de respuestas HARA conduce al desarrollo de "anticuerpos humanizados". Se producen anticuerpos humanizados mediante tecnología de ADN recombinante, en la que al menos uno de los aminoácidos de una cadena ligera o pesada de inmunoglobulina humana que no se requiere para unión a antígeno se ha sustituido por el aminoácido correspondiente de una cadena ligera o pesada de inmunoglobulina de mamífero no humana. Por ejemplo, si la inmunoglobulina es un anticuerpo monoclonal de ratón, al menos un aminoácido que no se requiere para unión a antígeno se sustituye usando el aminoácido que está presente en un anticuerpo humano correspondiente en esa posición. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular de funcionamiento, se cree que la "humanización" del anticuerpo monoclonal inhibe la reactividad inmunológica humana contra la molécula de inmunoglobulina ajena.

20 Como un ejemplo no limitante, puede realizarse un procedimiento para realizar injerto de región determinante de complementariedad (CDR) mediante secuenciación de las cadenas pesadas y ligeras de ratón del anticuerpo de interés que se unen con el antígeno diana (por ejemplo, IL-17 y/o IL-23/p19) y modificación por ingeniería genética de las secuencias de ADN de CDR e imponiendo estas secuencias de aminoácidos a regiones V humanas correspondientes por mutagénesis dirigida. Se añade segmentos génicos de región constante humana del isotipo deseado, y los genes de cadena pesada y ligera "humanizados" se co-expresan en células de mamífero para producir anticuerpo humanizado soluble. Una célula de expresión típica es una célula de Ovario de Hámster Chino (CHO). Pueden encontrarse procedimientos adecuados para crear los anticuerpos quiméricos, por ejemplo, en Jones y col. (1986) Nature 321: 522-525; Riechmann (1988) Nature 332: 323-327; Queen y col. (1989) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 86: 10029; y Orlandi y col. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:3833.

25 Queen y col. (1989) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 86:10029-10033 y el documento WO 90107861 describen la preparación de un anticuerpo humanizado. Las regiones marco conservadas variables humanas y de ratón se seleccionaron para homología de secuencia proteica óptima. La estructura terciaria de la región variable murina se modeló por ordenador y se superpuso en el marco conservado humano homólogo para mostrar la interacción óptima de restos de aminoácidos con las CDR de ratón. Esto condujo al desarrollo de anticuerpos con afinidad de unión mejorada para antígeno (que se reduce típicamente tras la preparación de anticuerpos quiméricos con injertos de CDR). Se conocen en la técnica enfoques alternativos para preparar anticuerpos humanizados y se describen, por ejemplo, en Tempest (1991) Biotechnology 9: 266-271.

30 Los anticuerpos de la invención pueden usarse solos o como inmunoconjugados con un agente citotóxico. En algunas realizaciones, el agente es un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el agente es un radioisótopo, incluyendo, pero sin limitación, Plomo-212, Bismuto-212, Astatio-211, Yodo-131, Escandio-47, Renio-186, Renio-188, Itrio-90, Yodo-123, Yodo-125, Bromo-77, Indio-111, y núclidos fisionables tales como Boro-10 o un Actínido. En otras realizaciones, el agente es una toxina o un fármaco citotóxico, incluyendo pero sin limitación ricina, enterotoxina A de *Pseudomonas* modificada, caliqueamicina, adriamicina, 5-fluoroacilo y similares. Se conocen en la bibliografía procedimientos de conjugación de anticuerpos y fragmentos de anticuerpo para dichos agentes.

35 Los anticuerpos de la invención incluyen derivados que están modificados, por ejemplo, por la unión covalente de cualquier tipo de molécula con el anticuerpo de modo que la unión covalente no evite que el anticuerpo se una con su epitopo. Los ejemplos de derivados adecuados incluyen, pero sin limitación, anticuerpos y fragmentos fucosilados, anticuerpos y fragmentos glucosilados, anticuerpos y fragmentos acetilados, anticuerpos y fragmentos pegilados, anticuerpos y fragmentos fosforilados, y anticuerpos y fragmentos amidados. Los anticuerpos y derivados de los mismos de la invención pueden en sí mismos derivatizarse por grupos de protección/bloqueo conocidos, escisión proteolítica, enlace con un ligando celular u otras proteínas y similares. En algunas realizaciones de la invención, al menos una cadena pesada del anticuerpo está fucosilada. En algunas realizaciones, la fucosilación es ligada a N. En algunas realizaciones preferidas, al menos una cadena pesada del anticuerpo comprende un oligosacárido ligado a N fucosilado.

Los anticuerpos de la invención incluyen variantes que tienen sustituciones, deleciones, adiciones o reemplazos de aminoácidos individuales o múltiples que conservan las propiedades biológicas (por ejemplo, bloquean la unión de

IL-17A o IL-17F y/o IL-23 con sus receptores respectivos, bloquean la actividad biológica de IL-17A o IL-17F e IL-23, afinidad de unión) de los anticuerpos de la invención. El experto en la materia puede producir variantes que tengan sustituciones, deleciones, adiciones o reemplazos de aminoácidos individuales o múltiples. Estas variantes pueden incluir, entre otras: (a) variantes en las que se sustituyen uno o más restos de aminoácidos con aminoácidos conservativos o no conservativos, (b) variantes en las que se añaden a o suprimen del polipéptido uno o más aminoácidos, (c) variantes en las que uno o más aminoácidos incluyen un grupo sustituyente y (d) variantes en las que el polipéptido está fusionado con otro péptido o polipéptido tal como un compañero de fusión, un marcador proteico u otro resto químico, que puede conferir propiedades útiles al polipéptido, tal como, por ejemplo, un epítipo para un anticuerpo, una secuencia de polihistidina, un resto de biotina y similares. Los anticuerpos de la invención pueden incluir variantes en las que los restos de aminoácidos de una especie sustituyen el resto correspondiente en otra especie, en las posiciones conservadas o no conservadas. En otra realización, se sustituyen restos de aminoácidos en posiciones no conservadas con restos conservativos o no conservativos. Las técnicas para obtener estas variantes, incluyendo técnicas genéticas (supresiones, deleciones, mutaciones, etc.), químicas y enzimáticas, se conocen por el experto habitual en la materia. Los anticuerpos de la invención también incluyen fragmentos de anticuerpo. Un "fragmento" se refiere a secuencias polipeptídicas que son preferentemente de al menos aproximadamente 40, más preferentemente al menos aproximadamente 50, más preferentemente al menos aproximadamente 60, más preferentemente al menos aproximadamente 70, más preferentemente al menos aproximadamente 80, más preferentemente al menos aproximadamente 90 y más preferentemente al menos aproximadamente 100 aminoácidos de longitud, y que conservan alguna actividad biológica o actividad inmunológica de la secuencia de longitud completa, por ejemplo, la capacidad para bloquear la unión de IL-17 y/o IL-23 con sus receptores respectivos, bloquean la actividad biológica de IL-17 e IL-23, afinidad de unión.

La invención también abarca anticuerpos humanos completos tales como los derivados de células mononucleares de sangre periférica de pacientes con cáncer ovárico, de mamá, renal, colorrectal, de pulmón, endometrial o cerebral. Dichas células pueden fusionarse con células de mieloma, por ejemplo, para formar células de hibridoma que producen anticuerpos completamente humanos tanto contra IL-17A, IL-17F como contra IL-23/p19.

La invención también abarca anticuerpos biespecíficos que se unen a IL-17A, IL-17F e IL-23 (mediante p19).

Los anticuerpos de la invención son preferentemente no tóxicos como se demuestra, por ejemplo, en estudios de toxicología *in vivo*.

Los anticuerpos y derivados de los mismos de la invención tienen afinidades de unión que incluyen una constante de disociación (K_d) menor de 1×10^{-2} . En algunas realizaciones, la K_d es menor de 1×10^{-3} . En otras realizaciones, la K_d es menor de 1×10^{-4} . En algunas realizaciones, la K_d es menor de 1×10^{-5} . En otras realizaciones más, la K_d es menor de 1×10^{-6} . En otras realizaciones, la K_d es menor de 1×10^{-7} . En otras realizaciones, la K_d es menor de 1×10^{-8} . En otras realizaciones, la v es menor de 1×10^{-9} . En otras realizaciones, la v es menor de 1×10^{-10} . En otras realizaciones, la K_d es menor de 1×10^{-11} . En algunas realizaciones, la K_d es menor de 1×10^{-12} . En otras realizaciones, la K_d es menor de 1×10^{-13} . En otras realizaciones, la K_d es menor de 1×10^{-14} . En otras realizaciones más, la K_d es menor de 1×10^{-15} .

La divulgación también incluye ácidos nucleicos que codifican la cadena pesada y/o cadena ligera de los anticuerpos de la invención. Los ácidos nucleicos de la invención incluyen ácidos nucleicos que tienen al menos 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente 90 %, más preferentemente al menos aproximadamente 95 % y más preferentemente al menos aproximadamente 98 % de homología con ácidos nucleicos de la invención. Las expresiones "porcentaje de similitud", "porcentaje de identidad" y "porcentaje de homología" cuando se hace referencia a una secuencia particular se usan como se expone en el programa de software GCG de la Universidad de Wisconsin. Los ácidos nucleicos de la invención también incluyen ácidos nucleicos complementarios. En algunos casos, las secuencias serán completamente complementarias (sin falta de coincidencia) cuando se alinean. En otros casos, habrá una falta de coincidencia de hasta aproximadamente un 20 % en las secuencias. En algunas realizaciones de la invención se proporcionan ácidos nucleicos que codifican tanto una cadena pesada como una cadena ligera de un anticuerpo de la invención.

Pueden clonarse ácidos nucleicos de la invención en un vector, tal como un plásmido, cósmido, bécsmido, fago, cromosoma artificial (BAC, YAC) o virus, en el que puede insertarse otra secuencia o elemento genético (bien ADN o bien ARN) para provocar la replicación de la secuencia o el elemento unido. En algunas realizaciones, el vector de expresión contiene un segmento promotor constitutivamente activo (tal como pero sin limitación, CMV, SV40, Factor de Elongación o secuencias LTR) o una secuencia promotora inducible tal como el vector pIND inducible por esteroides (Invitrogen), en el que puede regularse la expresión del ácido nucleico. Los vectores de expresión de la invención pueden comprender además secuencias reguladoras, por ejemplo, un sitio de entrada ribosómico interno. El vector de expresión puede introducirse en una célula por transfección, por ejemplo.

La divulgación también proporciona procedimientos para producir anticuerpos, incluyendo anticuerpos monoclonales que se unen específicamente con IL-17A o IL-17F e IL-23/p19, bien individualmente o bien juntos. Pueden producirse anticuerpos de la invención *in vivo* o *in vitro*. Se conocen procedimientos convencionales para crear anticuerpos monoclonales incluyendo, pero sin limitación, la técnica de hibridoma (véase Kohler y Milstein, (1975) Nature 256: 495-497); la técnica del trioma; la técnica del hibridoma de linfocitos B humanos (véase Kozbor y col. (1983)

Immunol. Today 4: 72) y la técnica del hibridoma de VEB para producir anticuerpos monoclonales humanos (véase Cole, y col. en MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., 1985, pp. 77-96).

Tanto IL-17F como IL-23 pueden purificarse a partir de células o de sistemas recombinantes usando una diversidad de técnicas bien conocidas para aislar y purificar proteínas. Por ejemplo, pero no como limitación, tanto IL-17F como IL-23 pueden aislarse basándose en el peso molecular aparente de la proteína procesando la proteína en un gel de SDS-PAGE y transfiriendo las proteínas a una membrana. A continuación, puede cortarse la banda de tamaño apropiado correspondiente a una de las proteínas de la membrana y usarse como un inmunógeno directamente en animales, o extrayendo o eluyendo en primer lugar la proteína de la membrana. Como ejemplo alternativo, la proteína puede aislarse por cromatografía de exclusión por tamaño solamente o en combinación con otros medios de aislamiento y purificación.

La divulgación también proporciona procedimientos para producir anticuerpos monoclonales que se unen específicamente con formas homodiméricas, heterodiméricas y/o multiméricas tanto de IL-17F como de IL-23/p19. Estas formas diferentes pueden purificarse de células o de sistemas recombinantes usando una diversidad de técnicas bien conocidas para aislar y purificar proteínas. Por ejemplo, pero no como limitación, tanto IL-17F como IL-23/p19 pueden aislarse basándose en el peso molecular aparente de la proteína procesando la proteína en un gel de SDS-PAGE y transfiriendo las proteínas a una membrana. A continuación, puede cortarse de la membrana la banda de tamaño apropiado correspondiente a cada uno y usarse como un inmunógeno directamente en animales o extrayendo o eluyendo en primer lugar la proteína de la membrana. Como un ejemplo alternativo, la proteína puede aislarse por cromatografía de exclusión por tamaño solamente o en combinación con otros medios de aislamiento y purificación.

Otros medios de purificación están disponibles en textos de referencia convencionales tales como Zola, Monoclonal Antibodies: Preparation And Use Of Monoclonal Antibodies And Engineered Antibody Derivatives (Basics: From Background To Bench) Springer-Verlag Ltd., Nueva York, 2000; Basic Methods In Antibody Production And Characterization, Capítulo 11, "Antibody Purification Methods," Howard y Bethell, Eds., CRC Press, 2000; Antibody Engineering (Springer Lab Manual.), Kontermann y Dubel, Eds., Springer-Verlag, 2001.

Para la producción de anticuerpos *in vivo*, los animales se inmunizan generalmente con IL-17A, IL-17F o IL-23 o una parte inmunogénica de uno de ellos. El antígeno se combina generalmente con un adyuvante para promover la inmunogenicidad. Los adyuvantes varían según la especie usada para inmunización. Los ejemplos de adyuvantes incluyen, pero sin limitación: adyuvante completo de Freund ("FCA"), adyuvante incompleto de Freund ("FIA"), geles minerales (por ejemplo, hidróxido de aluminio), sustancias tensioactivas (por ejemplo, lisolecitina, polioles plurónicos, polianiones), péptidos, emulsiones de aceite, hemocianina de lapa californiana ("KLH"), dinitrofenol ("DNP") y adyuvantes humanos potencialmente útiles tales como Bacilo Calmette-Guerin ("BCG") y *Corynebacterium parvum*. Dichos adyuvantes también se conocen bien en la técnica. Puede conseguirse inmunización usando procedimientos bien conocidos. El régimen de dosis e inmunización dependerá de la especie de mamífero inmunizada, su estado inmunitario, el peso corporal y/o el área de superficie calculada, etc. Típicamente, se toman muestras de suero sanguíneo de los mamíferos inmunizados y se ensaya con respecto a anticuerpos anti-IL17 e IL-23/p19 usando ensayos de exploración apropiados como se describe posteriormente, por ejemplo.

Un procedimiento habitual para producir anticuerpos humanizados es injertar secuencias de CDR de un MAb (producido inmunizando un huésped roedor) en una cadena principal de Ig humana, y transfección de los genes quiméricos en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) que a su vez producen un Ab funcional que se secreta por las células CHO (Shields, R.L., y col. (1995) Anti-IgE monoclonal antibodies that inhibit allergen-specific histamine release. Int Arch. Allergy Immunol. 107: 412-413). Los procedimientos descritos dentro de la presente solicitud también son útiles para generar alteraciones genéticas dentro de genes Ig o Ig quiméricos transfectados dentro de células huésped tales como líneas celulares de roedores, plantas, levadura y procariotas (Frigerio L, y col. (2000) Assembly, secretion, and vacuolar delivery of a hybrid immunoglobulin in plants. Plant Physiol. 123: 1483-1494).

Pueden inmortalizarse esplenocitos de animales inmunizados fusionando los esplenocitos (que contienen los linfocitos B productores de anticuerpos) con una línea celular inmortal tal como una línea de mieloma. Típicamente, la línea celular de mieloma es de la misma especie que el donante de esplenocitos. En una realización, la línea celular inmortal es sensible al medio de cultivo que contiene hipoxantina, aminopterina y timidina ("medio HAT"). En algunas realizaciones, las células de mieloma son negativas para infección por virus de Epstein-Barr (VEB). En realizaciones preferidas, las células de mieloma son sensibles a HAT, negativas para VEB y negativas para la expresión de Ig. Puede usarse cualquier mieloma adecuado. Pueden generarse hibridomas murinos usando líneas celulares de mieloma de ratón (por ejemplo, las líneas de mieloma P3-NS1/1-Ag4-1, P3-x63-Ag8.653 o Sp2/O-Ag14). Estas líneas de mieloma murino están disponibles de la ATCC. Estas células de mieloma se fusionan con el polietilenglicol ("PEG") de esplenocitos donantes, preferentemente polietilenglicol de peso molecular 1500 ("PEG 1500"). Se seleccionan células de hibridoma resultantes de la fusión en medio HAT que destruye células de mieloma no fusionadas y fusionadas de forma no productiva. Los esplenocitos no fusionados mueren durante un periodo de tiempo corto en cultivo. En algunas realizaciones, las células de mieloma no expresan genes de inmunoglobulina.

Pueden usarse hibridomas que producen un anticuerpo deseado que se detectan explorando ensayos tales como los descritos posteriormente para producir anticuerpos en cultivo o en animales. Por ejemplo, las células de

5 hibridoma pueden cultivarse en un medio nutriente en condiciones y durante un tiempo suficiente para permitir que las células de hibridoma secreten los anticuerpos monoclonales al medio de cultivo. Estas técnicas y medios de cultivo se conocen bien por los expertos en la materia. Como alternativa, las células de hibridoma pueden inyectarse en el peritoneo de un animal no inmunizado. Las células proliferan en la cavidad peritoneal y secretan el anticuerpo, que se acumula como líquido ascítico. El líquido ascítico puede extraerse de la cavidad peritoneal con una jeringa como una fuente rica del anticuerpo monoclonal.

10 Se produjeron hibridomas que expresaban anticuerpos monoclonales de ratón que se unían de forma cruzada con IL-17A humano e IL-17F humano usando procedimientos similares a los descritos anteriormente y se depositaron en el almacén de Patentes de la Colección Americana de Cultivos Tisulares Tipo (ATCC; Manassas VA) como depósitos originales a tenor del Tratado de Budapest y se les proporcionó los siguientes N° de acceso de ATCC: clon 339.15.5.3 (Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987, depositado el 7 de noviembre de 2006); clon 339.15.3.6 (Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988, depositado el 7 de noviembre de 2006); y clon 339.15.6.16 (Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989, depositado el 7 de noviembre de 2006). Estos anticuerpos e hibridomas monoclonales se describen adicionalmente en la Publicación de Patente de Estados Unidos del mismo propietario que la presente N° 2007-0218065, publicada el 20 de septiembre de 2007 y en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de Serie 11/741.189, presentada el 27 de abril de 2007, incorporada en la presente memoria por referencia.

20 Otro procedimiento no limitante para producir anticuerpos humanos se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.789.650 que describe mamíferos transgénicos que producen anticuerpos de otras especies (por ejemplo, seres humanos) inactivándose sus propios genes de inmunoglobulina endógenos. Los genes para los anticuerpos heterólogos se codifican por genes de inmunoglobulina humana. Los transgenes que contienen las regiones codificantes de inmunoglobulina no reordenadas se introducen en un animal no humano. Los animales transgénicos resultantes son capaces de reordenar funcionalmente las secuencias de inmunoglobulina transgénicas y producir un repertorio de anticuerpos de diversos isotipos codificados por genes de inmunoglobulina humana. Los linfocitos B de los animales transgénicos se immortalizan posteriormente por cualquiera de una diversidad de procedimientos, incluyendo fusión con una línea celular immortalizada (por ejemplo, una célula de mieloma).

25 Los anticuerpos de la presente invención también pueden prepararse *in vitro* usando una diversidad de técnicas conocidas en este campo. Por ejemplo, pero no como limitación, pueden prepararse anticuerpos monoclonales completamente humanos contra IL-17A o IL-17F e IL-23/p19 usando esplenocitos humanos sensibilizados *in vitro* (Boerner y col. (1991) J. Immunol. 147: 86-95).

30 Como alternativa, por ejemplo, los anticuerpos de la invención pueden prepararse por "clonación de repertorio" (Persson y col. (1991) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 88: 2432-2436; y Huang y Stollar (1991) J. Immunol. Methods 141: 227-236). Además la Patente de Estados Unidos N° 5.798.230 describe la preparación de anticuerpos monoclonales humanos a partir de linfocitos B productores de anticuerpo B humano que se immortalizan por infección con un virus de Epstein-Barr que expresa el antígeno nuclear de virus de Epstein-Barr 2 (EBNA2). El EBNA2, requerido para immortalización, se inactiva después dando como resultado aumento de los títulos de anticuerpo.

35 En otra realización, los anticuerpos de la invención se forman por inmunización *in vitro* de células mononucleares de sangre periférica ("PBMC"). Esto puede conseguirse por cualquier medio conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, usando procedimientos descritos en la bibliografía (Zafiroopoulos y col. (1997) J. Immunological Methods 200: 181-190).

40 Dentro de un aspecto la divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la inflamación en un mamífero que comprende administrar un antagonista de IL-23 y un antagonista de IL-17A o IL-17F al mamífero, en el que el antagonista de IL-17A o IL-17F pueden unirse con IL-17A o IL-17F. Dentro de una realización, el antagonista de IL-17A o IL-17F es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. Dentro de otra realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo de reacción cruzada para IL-17A e IL-17F. Dentro de otra realización el antagonista de IL-23 se une con la subunidad p19. Dentro de una realización el antagonista de IL-23 es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

45 La divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la inflamación en un mamífero que comprende administrar un antagonista de IL-23 y un antagonista de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista de IL-17A o IL-17F comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de HCDR1, una secuencia de aminoácidos de HCDR2, y una secuencia de aminoácidos de HCDR3 de la región pesada variable seleccionada del grupo de consiste en: la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989 y en el que la región ligera variable comprende una secuencia de aminoácidos de LCDR1, una secuencia de aminoácidos de LCDR2, y una secuencia de aminoácidos de LCDR3 de la región ligera variable seleccionada del grupo que consiste en: la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989. Dentro de una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F comprende una secuencia de aminoácidos de

la región pesada variable seleccionada del grupo que consiste en: a) la región pesada variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; la región pesada variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y la región pesada variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989. Dentro de una realización diferente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F comprende una secuencia de aminoácidos de la región ligera variable seleccionada del grupo que consiste en: la región ligera variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; la región ligera variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y la región ligera variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989. Dentro de una realización el antagonista de IL-23 y el antagonista de IL-17A o IL-17F están contenidos en una molécula.

La divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la inflamación en un mamífero que comprende administrar un antagonista de IL-23 y un antagonista de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista de IL-17A o IL-17F comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región pesada variable y una secuencia de aminoácidos de la región ligera variable y en el que la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable se selecciona del grupo que consiste en: la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989 y en el que la región ligera variable comprende la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable seleccionada del grupo que consiste en: la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable del hidridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989. Dentro de una realización el antagonista de IL-23 y el antagonista de IL-17A o IL-17F están contenidos en una molécula.

Dentro de algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo está humanizado. Dentro de otros aspectos el anticuerpo es quimérico. Dentro de otros aspectos el fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en Fv, Fab, Fab', F(ab)₂ y F(ab')₂.

La divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la inflamación en un mamífero que comprende administrar un antagonista de IL-23 y un antagonista de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista de IL-23 comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23 y en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de HCDR1, una secuencia de aminoácidos de HCDR2 y una secuencia de aminoácidos de HCDR3 de la secuencia de aminoácidos de región pesada variable como se muestra en SEC ID N°: 8, SEC ID N°: 10, SEC ID N°: 12, SEC ID N°: 14, SEC ID N°: 16, SEC ID N°: 18, SEC ID N°: 20, SEC ID N°: 22, SEC ID N°: 24, SEC ID N°: 26, SEC ID N°: 28, SEC ID N°: 30, SEC ID N°: 32, SEC ID N°: 34, SEC ID N°: 36, SEC ID N°: 38, SEC ID N°: 40, SEC ID N°: 42, SEC ID N°: 44, SEC ID N°: 46, SEC ID N°: 48, SEC ID N°: 50, SEC ID N°: 52, SEC ID N°: 54, SEC ID N°: 56, SEC ID N°: 58, SEC ID N°: 60, SEC ID N°: 62, SEC ID N°: 64, SEC ID N°: 66, SEC ID N°: 68, SEC ID N°: 70, SEC ID N°: 72, SEC ID N°: 74, SEC ID N°: 76, SEC ID N°: 78, SEC ID N°: 80, SEC ID N°: 82, SEC ID N°: 84, SEC ID N°: 86, SEC ID N°: 88, SEC ID N°: 90, SEC ID N°: 92, SEC ID N°: 94, SEC ID N°: 96, SEC ID N°: 98, SEC ID N°: 100, SEC ID N°: 102, SEC ID N°: 104, SEC ID N°: 106, SEC ID N°: 108, SEC ID N°: 110, SEC ID N°: 112, SEC ID N°: 114, SEC ID N°: 116, SEC ID N°: 118, SEC ID N°: 120, SEC ID N°: 122, SEC ID N°: 124, SEC ID N°: 126, SEC ID N°: 128, SEC ID N°: 130, SEC ID N°: 132, SEC ID N°: 134, SEC ID N°: 136, SEC ID N°: 138, SEC ID N°: 140, SEC ID N°: 142, SEC ID N°: 144, SEC ID N°: 146, SEC ID N°: 148, SEC ID N°: 150, SEC ID N°: 152, SEC ID N°: 154, SEC ID N°: 156, SEC ID N°: 158, SEC ID N°: 160, SEC ID N°: 162, SEC ID N°: 164, SEC ID N°: 166, SEC ID N°: 168, SEC ID N°: 170, SEC ID N°: 172, SEC ID N°: 174, SEC ID N°: 176, SEC ID N°: 178, SEC ID N°: 180, SEC ID N°: 182, SEC ID N°: 184, SEC ID N°: 186, SEC ID N°: 187, SEC ID N°: 189, SEC ID N°: 191, SEC ID N°: 193, SEC ID N°: 195, SEC ID N°: 197, SEC ID N°: 199, SEC ID N°: 201, SEC ID N°: 203, SEC ID N°: 205, SEC ID N°: 207, SEC ID N°: 209, SEC ID N°: 211, SEC ID N°: 213, SEC ID N°: 215, SEC ID N°: 217, SEC ID N°: 219, SEC ID N°: 221, SEC ID N°: 223, SEC ID N°: 225, SEC ID N°: 227, SEC ID N°: 229, SEC ID N°: 231, SEC ID N°: 233, SEC ID N°: 235, SEC ID N°: 237, SEC ID N°: 239, SEC ID N°: 241, SEC ID N°: 243, SEC ID N°: 245, SEC ID N°: 247, SEC ID N°: 249, SEC ID N°: 251, SEC ID N°: 253, SEC ID N°: 255, SEC ID N°: 257, SEC ID N°: 259, SEC ID N°: 261, SEC ID N°: 265, SEC ID N°: 267 y SEC ID N°: 268 y en el que la región ligera variable comprende una secuencia de aminoácidos de LCDR1, una secuencia de aminoácidos de LCDR2 y una secuencia de aminoácidos de LCDR3 de la secuencia de aminoácidos de región ligera variable como se muestra en SEC ID N°: 7, SEC ID N°: 9, SEC ID N°: 11, SEC ID N°: 13, SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 17, SEC ID N°: 19, SEC ID N°: 21, SEC ID N°: 23, SEC ID N°: 25, SEC ID N°: 27, SEC ID N°: 29, SEC ID N°: 31, SEC ID N°: 33, SEC ID N°: 35, SEC ID N°: 37, SEC ID N°: 39, SEC ID N°: 41, SEC ID N°: 43, SEC ID N°: 45, SEC ID N°: 47, SEC ID N°: 49, SEC ID N°: 51, SEC ID N°: 53, SEC ID N°: 55, SEC ID N°: 57, SEC ID N°: 59, SEC ID N°: 61, SEC ID N°: 63, SEC ID N°: 65, SEC ID N°: 67, SEC ID N°: 69, SEC ID N°: 71, SEC ID N°: 73, SEC ID N°: 75, SEC ID N°: 77, SEC ID N°: 79, SEC ID N°: 81, SEC ID N°: 83, SEC ID N°: 85, SEC ID N°: 87, SEC ID N°: 89, SEC ID N°: 91, SEC ID N°: 93, SEC ID N°: 95, SEC ID N°: 97, SEC ID N°: 99, SEC ID N°: 101, SEC ID N°: 103, SEC ID N°: 105, SEC ID N°: 107, SEC ID N°: 109, SEC ID N°: 111, SEC ID N°: 113, SEC ID N°: 115, SEC ID N°: 117, SEC ID N°: 119, SEC ID N°: 121, SEC ID N°: 123, SEC ID N°: 125, SEC ID N°: 127, SEC ID N°: 129, SEC ID N°: 131, SEC ID N°: 133, SEC

ID Nº: 135, SEC ID Nº: 137, SEC ID Nº: 139, SEC ID Nº: 141, SEC ID Nº: 143, SEC ID Nº: 145, SEC ID Nº: 147, SEC ID Nº: 149, SEC ID Nº: 151, SEC ID Nº: 153, SEC ID Nº: 155, SEC ID Nº: 157, SEC ID Nº: 159, SEC ID Nº: 161, SEC ID Nº: 163, SEC ID Nº: 165, SEC ID Nº: 167, SEC ID Nº: 169, SEC ID Nº: 171, SEC ID Nº: 173, SEC ID Nº: 175, SEC ID Nº: 177, SEC ID Nº: 179, SEC ID Nº: 181, SEC ID Nº: 183, SEC ID Nº: 185, SEC ID Nº: 188, SEC ID Nº: 190, SEC ID Nº: 192, SEC ID Nº: 194, SEC ID Nº: 196, SEC ID Nº: 198, SEC ID Nº: 200, SEC ID Nº: 202, SEC ID Nº: 204, SEC ID Nº: 206, SEC ID Nº: 208, SEC ID Nº: 210, SEC ID Nº: 212, SEC ID Nº: 214, SEC ID Nº: 216, SEC ID Nº: 218, SEC ID Nº: 220, SEC ID Nº: 222, SEC ID Nº: 224, SEC ID Nº: 226, SEC ID Nº: 228, SEC ID Nº: 230, SEC ID Nº: 232, SEC ID Nº: 234, SEC ID Nº: 236, SEC ID Nº: 238, SEC ID Nº: 240, SEC ID Nº: 242, SEC ID Nº: 244, SEC ID Nº: 246, SEC ID Nº: 248, SEC ID Nº: 250, SEC ID Nº: 252, SEC ID Nº: 254, SEC ID Nº: 256, SEC ID Nº: 258, SEC ID Nº: 260, SEC ID Nº: 262, SEC ID Nº: 263, SEC ID Nº: 264 o SEC ID Nº: 266. Dentro de una realización el antagonista de IL-23 y el antagonista de IL-17A o IL-17F están contenidos en una molécula. Dentro de una realización la región pesada variable del anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23 comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEC ID Nº: 8, SEC ID Nº: 10, SEC ID Nº: 12, SEC ID Nº: 14, SEC ID Nº: 16, SEC ID Nº: 18, SEC ID Nº: 20, SEC ID Nº: 22, SEC ID Nº: 24, SEC ID Nº: 26, SEC ID Nº: 28, SEC ID Nº: 30, SEC ID Nº: 32, SEC ID Nº: 34, SEC ID Nº: 36, SEC ID Nº: 38, SEC ID Nº: 40, SEC ID Nº: 42, SEC ID Nº: 44, SEC ID Nº: 46, SEC ID Nº: 48, SEC ID Nº: 50, SEC ID Nº: 52, SEC ID Nº: 54, SEC ID Nº: 56, SEC ID Nº: 58, SEC ID Nº: 60, SEC ID Nº: 62, SEC ID Nº: 64, SEC ID Nº: 66, SEC ID Nº: 68, SEC ID Nº: 70, SEC ID Nº: 72, SEC ID Nº: 74, SEC ID Nº: 76, SEC ID Nº: 78, SEC ID Nº: 80, SEC ID Nº: 82, SEC ID Nº: 84, SEC ID Nº: 86, SEC ID Nº: 88, SEC ID Nº: 90, SEC ID Nº: 92, SEC ID Nº: 94, SEC ID Nº: 96, SEC ID Nº: 98, SEC ID Nº: 100, SEC ID Nº: 102, SEC ID Nº: 104, SEC ID Nº: 106v 108, SEC ID Nº: 110, SEC ID Nº: 112, SEC ID Nº: 114, SEC ID Nº: 116, SEC ID Nº: 118, SEC ID Nº: 120, SEC ID Nº: 122, SEC ID Nº: 124, SEC ID Nº: 126, SEC ID Nº: 128, SEC ID Nº: 130, SEC ID Nº: 132, SEC ID Nº: 134, SEC ID Nº: 136, SEC ID Nº: 138, SEC ID Nº: 140, SEC ID Nº: 142, SEC ID Nº: 144, SEC ID Nº: 146, SEC ID Nº: 148, SEC ID Nº: 150, SEC ID Nº: 152, SEC ID Nº: 154, SEC ID Nº: 156, SEC ID Nº: 158, SEC ID Nº: 160, SEC ID Nº: 162, SEC ID Nº: 164, SEC ID Nº: 166, SEC ID Nº: 168, SEC ID Nº: 170, SEC ID Nº: 172, SEC ID Nº: 174, SEC ID Nº: 176, SEC ID Nº: 178, SEC ID Nº: 180, SEC ID Nº: 182, SEC ID Nº: 184, SEC ID Nº: 186, SEC ID Nº: 187, SEC ID Nº: 189, SEC ID Nº: 191, SEC ID Nº: 193, SEC ID Nº: 195, SEC ID Nº: 197, SEC ID Nº: 199, SEC ID Nº: 201, SEC ID Nº: 203, SEC ID Nº: 205, SEC ID Nº: 207, SEC ID Nº: 209, SEC ID Nº: 211, SEC ID Nº: 213, SEC ID Nº: 215, SEC ID Nº: 217, SEC ID Nº: 219, SEC ID Nº: 221, SEC ID Nº: 223, SEC ID Nº: 225, SEC ID Nº: 227, SEC ID Nº: 229, SEC ID Nº: 231, SEC ID Nº: 233, SEC ID Nº: 235, SEC ID Nº: 237, SEC ID Nº: 239, SEC ID Nº: 241, SEC ID Nº: 243, SEC ID Nº: 245, SEC ID Nº: 247, SEC ID Nº: 249, SEC ID Nº: 251, SEC ID Nº: 253, SEC ID Nº: 255, SEC ID Nº: 257, SEC ID Nº: 259, SEC ID Nº: 261, SEC ID Nº: 265, SEC ID Nº: 267 y SEC ID Nº: 268. Dentro de una realización la región ligera variable del anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23 comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEC ID Nº: 7, SEC ID Nº: 9, SEC ID Nº: 11, SEC ID Nº: 13, SEC ID Nº: 15, SEC ID Nº: 17, SEC ID Nº: 19, SEC ID Nº: 21, SEC ID Nº: 23, SEC ID Nº: 25, SEC ID Nº: 27, SEC ID Nº: 29, SEC ID Nº: 31, SEC ID Nº: 33, SEC ID Nº: 35, SEC ID Nº: 37, SEC ID Nº: 39, SEC ID Nº: 41, SEC ID Nº: 43, SEC ID Nº: 45, SEC ID Nº: 47, SEC ID Nº: 49, SEC ID Nº: 51, SEC ID Nº: 53, SEC ID Nº: 55, SEC ID Nº: 57, SEC ID Nº: 59, SEC ID Nº: 61, SEC ID Nº: 63, SEC ID Nº: 65, SEC ID Nº: 67, SEC ID Nº: 69 SEC ID Nº: 71, SEC ID Nº: 73, SEC ID Nº: 75, SEC ID Nº: 77, SEC ID Nº: 79, SEC ID Nº: 81, SEC ID Nº: 83, SEC ID Nº: 85, SEC ID Nº: 87, SEC ID Nº: 89, SEC ID Nº: 91, SEC ID Nº: 93, SEC ID Nº: 95, SEC ID Nº: 97, SEC ID Nº: 99, SEC ID Nº: 101, SEC ID Nº: 103, SEC ID Nº: 105, SEC ID Nº: 107, SEC ID Nº: 109, SEC ID Nº: 111, SEC ID Nº: 113, SEC ID Nº: 115, SEC ID Nº: 117, SEC ID Nº: 119, SEC ID Nº: 121, SEC ID Nº: 123, SEC ID Nº: 125, SEC ID Nº: 127, SEC ID Nº: 129, SEC ID Nº: 131, SEC ID Nº: 133, SEC ID Nº: 135, SEC ID Nº: 137, SEC ID Nº: 139, SEC ID Nº: 141, SEC ID Nº: 143, SEC ID Nº: 145, SEC ID Nº: 147, SEC ID Nº: 149, SEC ID Nº: 151, SEC ID Nº: 153, SEC ID Nº: 155, SEC ID Nº: 157, SEC ID Nº: 159, SEC ID Nº: 161, SEC ID Nº: 163, SEC ID Nº: 165, SEC ID Nº: 167, SEC ID Nº: 169, SEC ID Nº: 171, SEC ID Nº: 173, SEC ID Nº: 175, SEC ID Nº: 177, SEC ID Nº: 179, SEC ID Nº: 181, SEC ID Nº: 183, SEC ID Nº: 185, SEC ID Nº: 188, SEC ID Nº: 190, SEC ID Nº: 192, SEC ID Nº: 194, SEC ID Nº: 196, SEC ID Nº: 198, SEC ID Nº: 200, SEC ID Nº: 202, SEC ID Nº: 204, SEC ID Nº: 206, SEC ID Nº: 208, SEC ID Nº: 210, SEC ID Nº: 212, SEC ID Nº: 214, SEC ID Nº: 216, SEC ID Nº: 218, SEC ID Nº: 220, SEC ID Nº: 222, SEC ID Nº: 224, SEC ID Nº: 226, SEC ID Nº: 228, SEC ID Nº: 230, SEC ID Nº: 232, SEC ID Nº: 234, SEC ID Nº: 236, SEC ID Nº: 238, SEC ID Nº: 240, SEC ID Nº: 242, SEC ID Nº: 244, SEC ID Nº: 246, SEC ID Nº: 248, SEC ID Nº: 250, SEC ID Nº: 252, SEC ID Nº: 254, SEC ID Nº: 256, SEC ID Nº: 258, SEC ID Nº: 260, SEC ID Nº: 262, SEC ID Nº: 263, SEC ID Nº: 264 o SEC ID Nº: 266. Dentro de una realización el antagonista de IL-23 y el antagonista de IL-17A o IL-17F están contenidos en una molécula.

La divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la inflamación que comprende administrar un antagonista a un mamífero en el que el antagonista es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23 que comprende una región pesada variable y una región ligera variable y en el que la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable se muestra en SEC ID Nº: 8, SEC ID Nº: 10, SEC ID Nº: 12, SEC ID Nº: 14, SEC ID Nº: 16, SEC ID Nº: 18, SEC ID Nº: 20, SEC ID Nº: 22, SEC ID Nº: 24, SEC ID Nº: 26, SEC ID Nº: 28, SEC ID Nº: 30, SEC ID Nº: 32, SEC ID Nº: 34, SEC ID Nº: 36, SEC ID Nº: 38, SEC ID Nº: 40, SEC ID Nº: 42, SEC ID Nº: 44, SEC ID Nº: 46, SEC ID Nº: 48, SEC ID Nº: 50, SEC ID Nº: 52, SEC ID Nº: 54, SEC ID Nº: 56, SEC ID Nº: 58, SEC ID Nº: 60, SEC ID Nº: 62, SEC ID Nº: 64, SEC ID Nº: 66, SEC ID Nº: 68, SEC ID Nº: 70, SEC ID Nº: 72, SEC ID Nº: 74, SEC ID Nº: 76, SEC ID Nº: 78, SEC ID Nº: 80, SEC ID Nº: 82, SEC ID Nº: 84, SEC ID Nº: 86, SEC ID Nº: 88, SEC ID Nº: 90, SEC ID Nº: 92, SEC ID Nº: 94, SEC ID Nº: 96, SEC ID Nº: 98, SEC ID Nº: 100, SEC ID Nº: 102, SEC ID Nº: 104, SEC ID Nº: 106v 108, SEC ID Nº: 110, SEC ID Nº: 112, SEC ID Nº: 114, SEC ID Nº: 116, SEC ID Nº: 118, SEC ID Nº: 120, SEC ID Nº: 122, SEC ID Nº: 124, SEC ID Nº: 126, SEC ID Nº: 128, SEC ID Nº: 130, SEC ID

Nº: 132, SEC ID Nº: 134, SEC ID Nº: 136, SEC ID Nº: 138, SEC ID Nº: 140, SEC ID Nº: 142, SEC ID Nº: 144, SEC ID Nº: 146, SEC ID Nº: 148, SEC ID Nº: 150, SEC ID Nº: 152, SEC ID Nº: 154, SEC ID Nº: 156, SEC ID Nº: 158, SEC ID Nº: 160, SEC ID Nº: 162, SEC ID Nº: 164, SEC ID Nº: 166, SEC ID Nº: 168, SEC ID Nº: 170, SEC ID Nº: 172, SEC ID Nº: 174, SEC ID Nº: 176, SEC ID Nº: 178, SEC ID Nº: 180, SEC ID Nº: 182, SEC ID Nº: 184, SEC ID Nº: 186, SEC ID Nº: 187, SEC ID Nº: 189, SEC ID Nº: 191, SEC ID Nº: 193, SEC ID Nº: 195, SEC ID Nº: 197, SEC ID Nº: 199, SEC ID Nº: 201, SEC ID Nº: 203, SEC ID Nº: 205, SEC ID Nº: 207, SEC ID Nº: 209, SEC ID Nº: 211, SEC ID Nº: 213, SEC ID Nº: 215, SEC ID Nº: 217, SEC ID Nº: 219, SEC ID Nº: 221, SEC ID Nº: 223, SEC ID Nº: 225, SEC ID Nº: 227, SEC ID Nº: 229, SEC ID Nº: 231, SEC ID Nº: 233, SEC ID Nº: 235, SEC ID Nº: 237, SEC ID Nº: 239, SEC ID Nº: 241, SEC ID Nº: 243, SEC ID Nº: 245, SEC ID Nº: 247, SEC ID Nº: 249, SEC ID Nº: 251, SEC ID Nº: 253, SEC ID Nº: 255, SEC ID Nº: 257, SEC ID Nº: 259, SEC ID Nº: 261, SEC ID Nº: 265, SEC ID Nº: 267, y SEC ID Nº: 268 y en el que la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable se muestra en SEC ID Nº: 7, SEC ID Nº: 9, SEC ID Nº: 11, SEC ID Nº: 13, SEC ID Nº: 15, SEC ID Nº: 17, SEC ID Nº: 19, SEC ID Nº: 21, SEC ID Nº: 23, SEC ID Nº: 25, SEC ID Nº: 27, SEC ID Nº: 29, SEC ID Nº: 31, SEC ID Nº: 33, SEC ID Nº: 35, SEC ID Nº: 37, SEC ID Nº: 39, SEC ID Nº: 41, SEC ID Nº: 43, SEC ID Nº: 45, SEC ID Nº: 47, SEC ID Nº: 49, SEC ID Nº: 51, SEC ID Nº: 53, SEC ID Nº: 55, SEC ID Nº: 57, SEC ID Nº: 59, SEC ID Nº: 61, SEC ID Nº: 63, SEC ID Nº: 65, SEC ID Nº: 67, SEC ID Nº: 69, SEC ID Nº: 71, SEC ID Nº: 73, SEC ID Nº: 75, SEC ID Nº: 77, SEC ID Nº: 79, SEC ID Nº: 81, SEC ID Nº: 83, SEC ID Nº: 85, SEC ID Nº: 87, SEC ID Nº: 89, SEC ID Nº: 91, SEC ID Nº: 93, SEC ID Nº: 95, SEC ID Nº: 97, SEC ID Nº: 99, SEC ID Nº: 101, SEC ID Nº: 103, SEC ID Nº: 105, SEC ID Nº: 107, SEC ID Nº: 109, SEC ID Nº: 111, SEC ID Nº: 113, SEC ID Nº: 115, SEC ID Nº: 117, SEC ID Nº: 119, SEC ID Nº: 121, SEC ID Nº: 123, SEC ID Nº: 125, SEC ID Nº: 127, SEC ID Nº: 129, SEC ID Nº: 131, SEC ID Nº: 133, SEC ID Nº: 135, SEC ID Nº: 137, SEC ID Nº: 139, SEC ID Nº: 141, SEC ID Nº: 143, SEC ID Nº: 145, SEC ID Nº: 147, SEC ID Nº: 149, SEC ID Nº: 151, SEC ID Nº: 153, SEC ID Nº: 155, SEC ID Nº: 157, SEC ID Nº: 159, SEC ID Nº: 161, SEC ID Nº: 163, SEC ID Nº: 165, SEC ID Nº: 167, SEC ID Nº: 169, SEC ID Nº: 171, SEC ID Nº: 173, SEC ID Nº: 175, SEC ID Nº: 177, SEC ID Nº: 179, SEC ID Nº: 181, SEC ID Nº: 183, SEC ID Nº: 185, SEC ID Nº: 188, SEC ID Nº: 190, SEC ID Nº: 192, SEC ID Nº: 194, SEC ID Nº: 196, SEC ID Nº: 198, SEC ID Nº: 200, SEC ID Nº: 202, SEC ID Nº: 204, SEC ID Nº: 206, SEC ID Nº: 208, SEC ID Nº: 210, SEC ID Nº: 212, SEC ID Nº: 214, SEC ID Nº: 216, SEC ID Nº: 218, SEC ID Nº: 220, SEC ID Nº: 222, SEC ID Nº: 224, SEC ID Nº: 226, SEC ID Nº: 228, SEC ID Nº: 230, SEC ID Nº: 232, SEC ID Nº: 234, SEC ID Nº: 236, SEC ID Nº: 238, SEC ID Nº: 240, SEC ID Nº: 242, SEC ID Nº: 244, SEC ID Nº: 246, SEC ID Nº: 248, SEC ID Nº: 250, SEC ID Nº: 252, SEC ID Nº: 254, SEC ID Nº: 256, SEC ID Nº: 258, SEC ID Nº: 260, SEC ID Nº: 262, SEC ID Nº: 263, SEC ID Nº: 264 o SEC ID Nº: 266. Dentro de una realización el antagonista de IL-23 y el antagonista de IL-17A o IL-17F están contenidos en una molécula.

La divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la inflamación en un mamífero que comprende administrar un antagonista de IL-23 y un antagonista de IL-17A o IL-17F al mamífero, en el que el antagonista de IL-17A o IL-17F puede unirse con IL-17A o IL-17F, y en el que la inflamación se asocia con una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple (MS), inflamación crónica, diabetes autoinmunitaria, artritis reumatoide (RA) y otras afecciones artríticas, asma, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (IBS) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).

La invención proporciona un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que es un anticuerpo monocatenario. La invención proporciona un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que es un anticuerpo biespecífico. La invención proporciona un anticuerpo que es un anticuerpo tascFv, biscFv o BiAb.

La divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la inflamación en un mamífero que comprende administrar un antagonista de IL-23 y un antagonista de IL-17A o IL-17F al mamífero, en el que el antagonista de IL-17A o IL-17F puede unirse con IL-17A o IL-17F, y en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une con un epítipo IL-17F, en el que dicho epítipo se selecciona del grupo que consiste en: a) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 23, 25, 27, 29 y 34 de SEC ID Nº: 6; b) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 23-34 de SEC ID Nº: 6; c) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 67-73 de SEC ID Nº: 6; d) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 79-85 de SEC ID Nº: 6; e) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 146-152 de SEC ID Nº: 4; f) un epítipo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 105-109 y al menos un resto de aminoácidos de los restos 147-152 de SEC ID Nº: 6; g) un epítipo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 79-85, y al menos un resto de aminoácido de los restos 119-122 y al menos un resto de aminoácido de los restos 130-134 de SEC ID Nº: 6; h) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 34 a 41 de SEC ID Nº: 6; i) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 52 a 64 de SEC ID Nº: 6; y j) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 77 a 85 de SEC ID Nº: 6.

La divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la inflamación en un mamífero que comprende administrar un antagonista de IL-23 y un antagonista de IL-17A o IL-17F al mamífero, en el que el antagonista de IL-17A o IL-17F puede unirse con IL-17A o IL-17F, y en el que anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une con un epítipo de IL-17A, en el que dicho epítipo se selecciona del grupo que consiste en: a) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 23, 25, 27, 29 y 34 de SEC ID Nº: 2; b) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 20-31 de SEC ID Nº: 2; c) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 69-75 de SEC ID Nº: 2; d) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 81-87 de SEC ID Nº: 2; e) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 148-154 de SEC ID Nº: 2; f) un epítipo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 107-111 y al menos un resto de aminoácido de los restos 149-154 de SEC ID Nº: 2; g) un epítipo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 81-87, y al menos un resto de aminoácido de los restos 121-124 y al

menos un resto de aminoácido de los restos 132-136 de SEC ID N°: 2; h) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 34 a 41 de SEC ID N°: 2; i) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 52 a 64 de SEC ID N°: 2; y j) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 77 a 85 de SEC ID N°: 2.

5 La divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la inflamación en un mamífero que comprende administrar un antagonista de IL-23 y un antagonista de IL-17A o IL-17F al mamífero, en el que el antagonista de IL-17A o IL-17F puede unirse con IL-17A o IL-17F, y en el que anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une con un epítipo de IL-1723, en el que dicho epítipo se selecciona del grupo que consiste en: a) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 55 a 66 de SEC ID N°: 4; b) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 74 a 85 de SEC ID N°: 4; y c) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 155 a 164 de SEC ID N°: 4.

10 Dentro de un aspecto el anticuerpo o fragmento de anticuerpo también comprende un resto de PEG. Dentro de un aspecto el anticuerpo o fragmento de anticuerpo también comprende un resto de Fc. Dentro de un aspecto el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es bivalente, trivalente o tetravalente.

15 La invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad caracterizada por la expresión elevada de IL-17A, IL-17F o IL-23 en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un antagonista de IL-17A, IL-17F e IL-23.

20 La invención proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23 como se muestra en la SEC ID N°: 4 y que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A como se muestra en la SEC ID N°: 2 y que se une con IL-17F como se muestra en la SEC ID N°: 6, que es un anticuerpo de reacción cruzada que se une con IL-17F, o un fragmento de anticuerpo del mismo.

25 La divulgación proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de HCDR1, una secuencia de aminoácidos de HCDR2 y una secuencia de aminoácidos de HCDR3 de la región pesada variable seleccionada del grupo de consiste en: a) la región pesada variable del
30 hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; b) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y c) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989 y en el que la región ligera variable comprende una secuencia de aminoácidos de LCDR1, una secuencia de aminoácidos de LCDR2, y una secuencia de aminoácidos de LCDR3 de la región ligera variable seleccionada del grupo que consiste en: d) la región ligera variable del
35 hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; e) la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y f) la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989. Dentro de una realización el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F comprende una secuencia de aminoácidos de la región pesada variable seleccionada del grupo que consiste en: a) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; b) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y c) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989. Dentro de otra realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F comprende una secuencia de aminoácidos de la región ligera variable seleccionada del grupo que consiste en:
40 a. la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; b. la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y c. la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989. Dentro de una realización, el antagonista de IL-23 y el antagonista de IL-17A o IL-17F están contenidos en una molécula.

45 La divulgación proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F comprende una secuencia de aminoácidos de la región pesada variable y una secuencia de aminoácidos de la región ligera variable y en el que la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable se selecciona del grupo que consiste en: la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989 y en el que la región ligera variable comprende la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable seleccionada del grupo que consiste en: la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987; la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989. Dentro de una
50 realización, el antagonista de IL-23 y el antagonista de IL-17A o IL-17F están contenidos en una molécula.

Dentro de un aspecto, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo está humanizado. Dentro de un aspecto, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es quimérico. Dentro de un aspecto, el fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en Fv, Fab, Fab', F(ab)2 y F(ab')2.

La divulgación proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista comprende un

230, SEC ID N°: 232, SEC ID N°: 234, SEC ID N°: 236, SEC ID N°: 238, SEC ID N°: 240, SEC ID N°: 242, SEC ID N°: 244, SEC ID N°: 246, SEC ID N°: 248, SEC ID N°: 250, SEC ID N°: 252, SEC ID N°: 254, SEC ID N°: 256, SEC ID N°: 258, SEC ID N°: 260, SEC ID N°: 262, SEC ID N°: 263, SEC ID N°: 264 o SEC ID N°: 266. Dentro de una realización el antagonista de IL-23 y el antagonista de IL-17A o IL-17F están contenidos en una molécula.

5 La divulgación proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista puede usarse para tratar inflamación que se asocia con una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple (MS), inflamación crónica, diabetes autoinmunitaria, artritis reumatoide (RA) y otras afecciones artríticas, asma, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (IBS) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).

10 La divulgación proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con un epítipo de IL-17F, en el que dicho epítipo se selecciona del grupo que consiste en: a) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 23, 25, 27, 29 y 34 de SEC ID N°: 6; b) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 23-34 de SEC ID N°: 6; c) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 67-73 de SEC ID N°: 6; d) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 79-85 de SEC ID N°: 6; e) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 146-152 de SEC ID N°: 6; f) un epítipo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 105-109 y al menos un resto de aminoácido de los restos 147-152 de SEC ID N°: 6; g) un epítipo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 79-85, y al menos un resto de aminoácido de los restos 119-122 y al menos un resto de aminoácido de los restos 130-134 de SEC ID N°: 6; h) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 34 a 41 de SEC ID N°: 6; i) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 52 a 64 de SEC ID N°: 6; y j) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 77 a 85 de SEC ID N°: 6.

La divulgación proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con un epítipo de IL-17A, en el que dicho epítipo se selecciona del grupo que consiste en: a) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 23, 25, 27, 29 y 34 de SEC ID N°: 2; b) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 20-31 de SEC ID N°: 2; c) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 69-75 de SEC ID N°: 2; d) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 81-87 de SEC ID N°: 2; e) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 148-154 de SEC ID N°: 2; f) un epítipo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 107-111 y al menos un resto de aminoácido de los restos 149-154 de SEC ID N°: 2; g) un epítipo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 81-87, y al menos un resto de aminoácido de los restos 121-124 y al menos un resto de aminoácido de los restos 132-136 de SEC ID N°: 2; h) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 34 a 41 de SEC ID N°: 2; i) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 52 a 64 de SEC ID N°: 2; y j) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 77 a 85 de SEC ID N°: 2.

La divulgación proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con un epítipo de IL-23p19 seleccionado del grupo que consiste en: a) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 55 a 66 de SEC ID N°: 4; b) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 74 a 85 de SEC ID N°: 4; y c) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 155 a 164 de SEC ID N°: 4.

La divulgación proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un resto de PEG. La invención proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista comprende un resto de Fc. La divulgación proporciona un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F, en el que el antagonista es bivalente, trivalente o tetravalente.

En una realización específica, se realizan anticuerpos biespecíficos y monocatenarios que se unen tanto con IL-17A o IL-17F como con IL-23. Un procedimiento comprende fusionar células de hibridoma que secretan un anticuerpo monoclonal que se une de forma cruzada con IL-17A e IL-17F, con células de hibridomas que secretan un anticuerpo monoclonal que se une con IL-23/p19, preparando de este modo un hibridoma híbrido que secreta un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une de forma cruzada con IL-17A o IL-17F y también se une con anticuerpo monoclonal de IL-23p19. En una realización, el procedimiento comprende fusionar células de hibridoma que secretan un MAb antagonista (o agonista) de IL-17A o IL-17F, con células de hibridoma que secretan un MAb antagonista (o agonista) de IL-23/p19. Las técnicas convencionales para realizar dicha fusión, y para aislar el hibridoma híbrido deseado, incluyen las descritas en otra parte en el presente documento y las ilustradas en los ejemplos posteriores.

La Patente de Estados Unidos N° 6.060.285 desvela un procedimiento para la producción de anticuerpos biespecíficos, en el que al menos los genes para la cadena ligera y la parte variable de la cadena pesada de un anticuerpo que tiene una primera especificidad se transfectan en una célula de hibridoma que secreta un anticuerpo que tiene una segunda especificidad. Cuando las células de hibridoma transfectadas se cultivan, se producen anticuerpos biespecíficos y pueden aislarse por diversos medios conocidos en la técnica.

Otros investigadores han usado acoplamiento químico de fragmentos de anticuerpo para preparar moléculas de unión a antígeno que tengan especificidad para dos antígenos diferentes (Brennan y col., Science 229:81 1985;

Glennie y col., J. Immunol. 139: 2367, 1987). La Patente de Estados Unidos Nº 6.010.902 también analiza técnicas conocidas en este campo por las que pueden prepararse anticuerpos biespecíficos, por ejemplo mediante el uso de reactivos de entrecruzamiento heterobifuncionales tales como GMBS (maleimidobutiriloxi succinimida) o SPDP (N-succinimidil 3-(2-piridilditio)propionato). (Véase, por ejemplo, Hardy, "Purification And Coupling Of Fluorescent Proteins For Use In Flow Cytometry", Handbook Of Experimental Immunology, 4ª Ed., Volumen 1, Immunochemistry, Weir y col. (eds.), pp. 31.4-31.12, 1986).

La capacidad de producir anticuerpos mediante tecnología de ADN recombinante ha facilitado la producción de anticuerpos biespecíficos. Kostelny y col. utilizaron los restos de cremallera de leucina de las proteínas fos y jun (que forman preferentemente heterodímeros) para producir anticuerpos biespecíficos capaces de unirse tanto con la molécula de superficie celular CD3 como con el receptor para IL-2 (J. Immunol. 148: 1547; 1992).

Pueden formarse anticuerpos monocatenarios uniendo fragmentos de región variable de cadena pesada y ligera (región Fv) mediante un enlace de aminoácidos (engarce peptídico corto), dando como resultado una única cadena polipeptídica. Dichos Fv monocatenarios (scFv) se han preparado fusionando ADN que codifica un engarce peptídico entre ADN que codifican los dos polipéptidos de la región variable (V_L y V_H). Los fragmentos de anticuerpo resultantes pueden formar dímeros u oligómeros superiores, dependiendo de factores tales como la longitud de un engarce flexible entre los dos dominios variables (Kortt y col., Protein Engineering 10: 423, 1997). En realizaciones particulares, se unen dos o más scFv mediante el uso de un agente de entrecruzamiento químico.

Las técnicas desarrolladas para la producción de anticuerpos monocatenarios pueden adaptarse para producir anticuerpos monocatenarios de la presente invención que se unen tanto con IL-17A o IL-17F como con IL-23. Dichas técnicas incluyen las descritas en la Patente de Estados Unidos Nº 4.946.778; Bird (Science 242: 423, 1988); Huston y col. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879, 1988); y Ward y col. (Nature 334: 544, 1989). Una vez que se han identificado los anticuerpos monocatenarios deseados (por ejemplo, de una biblioteca de presentación de fagos), los expertos en la materia pueden manipular adicionalmente el ADN que codifica el anticuerpo o los anticuerpos monocatenarios para producir anticuerpos biespecíficos, incluyendo anticuerpos biespecíficos que tienen regiones Fc.

Los anticuerpos monocatenarios contra IL-17A o IL-17F e IL-23 pueden concatenerizarse en cualquier orden (es decir, anti-IL-17A-anti-IL-23 o anti-IL-23-anti-IL-17A). En realizaciones particulares, los materiales de partida para preparar un anticuerpo biespecífico incluyen un anticuerpo monocatenario antagonista (o agonista) dirigido contra IL-17A o contra IL-17F y un anticuerpo monocatenario antagonista (o agonista) dirigido contra IL-23/p19.

Las entidades scFv que se unen con IL-17A o IL-17F e IL-23p19 pueden orientarse con la región ligera variable bien amino terminal de la región pesada variable o bien carboxilo terminal de ella. Adicionalmente, pueden prepararse scFv en tándem en varias configuraciones, de modo que cada diana, es decir, IL-17A o IL-17F e IL-23p19 pueden unirse con sus regiones variables respectivas. Por lo tanto, puede prepararse la construcción para una molécula scFv en tándem de tal manera que la región variable ligera y región variable pesada de un anticuerpo pueda intercalarse con las regiones variable ligera y variable pesada del otro anticuerpo siempre que las regiones variables sean capaces de unirse con las dianas. Pueden prepararse moléculas de scFv en tándem que se unen a ambas dianas con un engarce entre las entidades scFv, incluyendo un engarce Gly-Ser que comprende una serie de restos de glicina y serina y también puede incluir aminoácidos adicionales.

La Patente de Estados Unidos Nº 5.582.996 desvela el uso de dominios interactivos complementarios (tales como restos de cremallera de leucina u otras estructuras de dominio interactivo de llave y cerradura) para facilitar la formación de heterodímeros en la producción de anticuerpos biespecíficos. El dominio o los dominios interactivos complementarios pueden insertarse entre un fragmento Fab y otra parte de una cadena pesada (es decir, regiones C_{H1} o C_{H2} de la cadena pesada). El uso de dos fragmentos Fab diferentes y dominios interactivos complementarios que preferentemente heterodimerizan dará como resultado moléculas de anticuerpo biespecíficas. Puede introducirse restos de cisteína en los dominios interactivos complementarios para permitir la formación de enlaces disulfuro entre los dominios interactivos complementarios y estabilizar los anticuerpos biespecíficos resultantes.

Pueden prepararse moléculas tetravalentes, biespecíficas mediante fusión de ADN que codifica la cadena pesada de un fragmento $F(ab')_2$ de un anticuerpo con ADN que codifica la cadena pesada de una segunda molécula $F(ab')_2$ (en la que el dominio $CH1$ se reemplaza por un dominio $CH3$), o con un ADN que codifica un fragmento Fv monocatenario de un anticuerpo, como se ha descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 5.959.083. La expresión de los genes de fusión resultantes en células de mamífero, junto con los genes para las cadenas ligeras correspondientes, produce moléculas biespecíficas tetravalentes que tienen especificidad para antígenos seleccionados.

También pueden producirse anticuerpos biespecíficos como se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 5.807.706, que se incorpora por referencia en el presente documento. En general, el procedimiento implica introducir una protuberancia en un primer polipéptido y una cavidad correspondiente en un segundo polipéptido, interfaz de polipéptidos. La protuberancia y cavidad se sitúan para promover la formación de heteromultímeros y obstaculizar la formación de homomultímeros. La protuberancia se crea reemplazando aminoácidos que tienen cadenas laterales pequeñas con aminoácidos que tienen cadenas laterales mayores. La cavidad se crea por el enfoque opuesto, es

decir, reemplazando aminoácidos que tienen cadenas laterales relativamente grandes con aminoácidos que tienen cadenas laterales menores.

5 La protuberancia y la cavidad pueden generarse por procedimientos convencionales para realizar sustituciones de aminoácidos en polipéptidos. Por ejemplo, un ácido nucleico que codifica un polipéptido puede alterarse por técnicas de mutagénesis *in vitro* convencionales. Como alternativa, puede prepararse un polipéptido que incorpora una sustitución de aminoácidos deseada por síntesis peptídica. Los aminoácidos seleccionados para sustitución se localizan en la interfaz entre el primer y segundo polipéptidos.

10 Puede conseguirse exploración con respecto a anticuerpos que se unen específicamente con IL-17A o IL-17F e IL-23/p19 usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) en el que se revisten placas de microtitulación con IL-17A o IL-17F e IL-23 (o p19 solamente). En algunas realizaciones, pueden explorarse adicionalmente anticuerpos que se unen tanto con IL-17A o IL-17F como con IL-23/p19 de clones que reaccionan de forma positiva con respecto a reactividad en un ensayo basado en ELISA usando placas de microtitulación revestidas con las otras formas IL-17 e IL-23/p19, u otros miembros de la familia IL-17. Los clones que producen anticuerpos que son reactivos a otras formas o miembros de la familia se eliminan, y los clones que producen anticuerpos que son reactivos tanto a IL-17A o IL-17F como a IL-23/p19 pueden seleccionarse para expansión adicional. Puede conseguirse confirmación de la reactividad de los anticuerpos tanto a IL-17A o IL-17F como a IL-23/p19, por ejemplo, usando un ensayo de Transferencia de Western en el que se procesan proteínas de células de cáncer ovárico, de mama, renal, colorrectal, de pulmón, endometrial o cerebral y FR-alfa purificado y otras isoformas de receptor de folato en un gel de SDS-PAGE y posteriormente se transfieren a una membrana. La membrana puede después explorarse con los anticuerpos anti-FR-alfa potenciales. La reactividad tanto con IL-17A o IL-17F como con IL-23/p19 y no con otro miembro de la familia confirma la especificidad de la reactividad para anticuerpos de unión cruzada de IL-17A/F e IL-23/p19.

25 Las células productoras de anticuerpos de la invención incluyen cualquier línea celular de expresión de insectos conocida, tal como por ejemplo, células de *Spodoptera frugiperda*. Las líneas celulares de expresión también pueden ser líneas celulares de levadura, tales como, por ejemplo, células de *Saccharomyces cerevisiae* y *Schizosaccharomyces pombe*. Las células de expresión también pueden ser células de mamífero tales como, por ejemplo, células de hibridoma (por ejemplo, células NS0), células de ovario de hámster chino, células de riñón de cría de hámster, línea de riñón embrionario humano 293, líneas celulares de riñón de perro normal, líneas celulares de riñón de gato normal, células de riñón de mono, células de riñón de cercopiteco verde africano, células COS y células G8 de mioblasto de ratón no tumorigénico, líneas celulares de fibroblastos, líneas de celulares de mieloma, células NIH/3T3 de ratón, células LMTK31, células de sertoli de ratón, células de carcinoma cervical humano, células de hígado de rata búfalo, células de pulmón humano, células de hígado humano, células del tumor mamario de ratón, células TRI, células MRC 5 y células FS4.

35 En algunas realizaciones preferidas, las células productoras de anticuerpos de la divulgación producen anticuerpos que se unen específicamente con IL-17A o IL-17F e IL-23/p19 (individualmente o juntas como con un anticuerpo biespecífico o scFv). Las células preferentemente están sustancialmente sin competidores de unión con IL-17A, IL-17F e IL-23. En realizaciones preferidas, las células productoras de anticuerpos comprenden menos de aproximadamente el 10 %, preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 1 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 0,5 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 0,1 % y más preferentemente el 0% en peso de competidores de unión con IL-17A, IL-17F o IL-23. En algunas realizaciones, los anticuerpos producidos por las células productoras de anticuerpos están sustancialmente sin competidores por IL-17A, IL-17F e IL-23. En realizaciones preferidas, los anticuerpos producidos por las células productoras de anticuerpos comprenden menos de aproximadamente el 10 %, preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 1 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 0,5 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 0,1 % y más preferentemente el 0 % en peso en competidores de unión tanto con IL-17 como con IL-23.

50 Se conocen en la técnica procedimientos de purificación de anticuerpos. En algunas realizaciones de la invención, los procedimientos para purificación de anticuerpos incluyen filtración, cromatografía en columna de afinidad, cromatografía de intercambio catiónico, cromatografía de intercambio aniónico y concentración. La etapa de filtración preferentemente comprende ultrafiltración, y más preferentemente ultrafiltración y diafiltración. Se realiza preferentemente filtración al menos aproximadamente 5-50 veces, más preferentemente de 10 a 30 veces, y más preferentemente de 14 a 27 veces. Puede realizarse cromatografía en columna de afinidad usando, por ejemplo, Cromatografía de Afinidad PROSEP (Millipore, Billerica, Mass.). En una realización preferida, la etapa de cromatografía de afinidad comprende cromatografía en columna PROSEP-VA. El eluato puede lavarse en un detergente disolvente. La cromatografía de intercambio catiónico puede incluir, por ejemplo, Cromatografía de Intercambio Catiónico SP-Sepharose. La cromatografía de intercambio aniónico puede incluir, por ejemplo pero sin limitación, Intercambio Aniónico de Flujo Rápido Q-Sepharose. La etapa de intercambio aniónico es preferentemente sin unión, permitiendo de este modo la retirada de contaminantes incluyendo ADN y BSA. El producto de anticuerpo preferentemente se nanofiltrar, por ejemplo, usando un Nanofiltro Pall DV 20. El producto de anticuerpo puede concentrarse, por ejemplo, usando ultrafiltración y diafiltración. El procedimiento puede comprender además una etapa de cromatografía de exclusión por tamaño para retirar agregados.

Los anticuerpos que se unen tanto con IL-17A o IL-17F como con IL-23 pueden usarse para modular el sistema inmunitario uniéndose con IL-17A o IL-17F e IL-23/p19 (bien individualmente o bien juntos como con un anticuerpo biespecífico o scFv), y por lo tanto, evitando la unión de IL-17A o IL-17F con IL-17RA o IL-17RC e IL-23 con su receptor o cualquier otro receptor con el que puedan unirse. Los anticuerpos de la invención también pueden usarse para modular el sistema inmunitario inhibiendo la unión tanto de IL-17A o IL-17F con el receptor IL-17RA y/o IL-17RC endógeno como de IL-23 con su receptor endógeno. Los anticuerpos de la invención también pueden usarse para tratar a un sujeto que produce un exceso de IL-17A o IL-17F y/o IL-23. Los sujetos adecuados incluyen mamíferos, tales como seres humanos. Por ejemplo, los anticuerpos de la invención son útiles en la unión, bloqueo, inhibición, reducción, antagonización o neutralización tanto de IL-17A o IL-17F como de IL-23 (bien individualmente o bien juntos como con un anticuerpo biespecífico o scFV), en el tratamiento de inflamación y enfermedades inflamatorias tales como esclerosis múltiple, cáncer (caracterizada por la expresión de IL-17A o IL-17F e IL-23), psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, afecciones cutáneas inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), Enfermedad de Crohn, diverticulosis, asma, pancreatitis, diabetes de tipo I (IDDM), cáncer pancreático, pancreatitis, Enfermedad de Graves, cáncer de colon e intestinal, enfermedad autoinmunitaria, septicemia, trasplante de órganos o médula ósea; inflamación debido a endotoxemia, traumatismo, cirugía o infección; amiloidosis; esplenomegalia; enfermedad de injerto contra huésped; y cuando se desee inhibición de la inflamación, supresión inmunitaria, reducción de la proliferación de células hematopoyéticas, inmunitarias, inflamatorias o linfoides, macrófagos, linfocitos T (incluyendo linfocitos Th1 y Th2), supresión de la respuesta inmunitaria a un patógeno o antígeno, u otros casos en los que se desee inhibición de citocinas IL-17F e IL-17A.

Los anticuerpos de la invención se unen con, bloquean, inhiben, reducen, antagonizan o neutralizan IL-23 (mediante p19) e IL-17A, IL-17F bien individualmente o bien juntos como con un anticuerpo biespecífico o scFV, *in vivo*.

Además, los anticuerpos de la invención son útiles para:

- (1) Bloquear, inhibir, reducir, antagonizar o neutralizar la señalización mediante IL-17A o IL-17F e IL-23 en el tratamiento de cáncer, inflamación aguda, y enfermedades inflamatorias crónicas tales como enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), IBS, colitis crónica, esplenomegalia, artritis reumatoide y otras enfermedades asociadas con la inducción de respuesta de fase aguda.
- (2) Bloquear, inhibir, reducir, antagonizar o neutralizar la señalización mediante IL-17 A o IL-17F o IL-23 en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como diabetes mellitus insulino-dependiente (IDDM), esclerosis múltiple (MS), lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia grave, artritis reumatoide, IBS e IBD para prevenir o inhibir la señalización en células inmunitarias (por ejemplo, linfocitos, monocitos, leucocitos) mediante sus receptores (por ejemplo, IL-17RA e IL-17RC). Bloquear, inhibir, reducir o antagonizar la señalización mediante IL-17RA e IL-17RC, usando los anticuerpos de la presente invención, también puede producir beneficios para enfermedades del páncreas, riñón, hipófisis y células neuronales. También puede tener beneficios para IDDM, diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM), pancreatitis y carcinoma pancreático.
- (3) Agonizar, potenciar, aumentar o iniciar la señalización mediante receptores de IL-17A o IL-17F en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como IDDM, MS, SLE, miastenia grave, artritis reumatoide, IBS e IBD. Los anticuerpos monoclonales y neutralizadores anti-IL-17A e IL-17F pueden señalar linfocitos u otras células inmunitarias para diferenciar, alterar la proliferación o cambiar la producción de citocinas o proteínas de superficie celular que alivian la autoinmunidad. Específicamente, la modulación de una respuesta de linfocitos T auxiliares a un patrón alterno de secreción de citocinas puede desviar una respuesta inmunitaria para aliviar la enfermedad (Smith JA y col., J. Immunol. 160: 4841-4849, 1998). De forma similar, pueden usarse anticuerpos agonistas para señalar, agotar y desviar las células inmunitarias implicadas en el asma, alergia y enfermedad atópica. La señalización mediante IL-17RA e IL-17RC también puede proporcionar beneficios para enfermedades del páncreas, riñón, hipófisis y células neuronales. También puede proporcionar beneficios para IDDM, NIDDM, pancreatitis y carcinoma pancreático.

Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden usarse para unirse con, bloquear, inhibir, reducir, antagonizar o neutralizar la actividad de IL-23 e IL-17 A o IL-17F, bien individualmente o juntos como con un anticuerpo biespecífico o scFV, en el tratamiento de esclerosis múltiple, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad atópica, NIDDM, pancreatitis y disfunción renal como se ha descrito anteriormente. Los anticuerpos de la presente invención son útiles como antagonistas de IL-17 A o IL-17F o IL-23. Dichos efectos antagonistas pueden conseguirse por neutralización directa o unión de IL-17 A o IL-17F e IL-23 (mediante p19).

Los anticuerpos del presente documento también pueden conjugarse directa o indirectamente con fármacos, toxinas, radionúclidos y similares, y estos conjugados usarse para aplicaciones de diagnóstico o terapéuticas *in vivo*. Por ejemplo, pueden usarse anticuerpos o polipéptidos de unión que reconocen IL-17A o IL-17F o IL-23 para identificar o tratar tejidos u órganos que expresan una molécula anticomplementaria correspondiente. Más específicamente, pueden acoplarse anticuerpos para IL-17A o IL-23 o fragmentos bioactivos o partes de los mismos, con moléculas detectables o citotóxicas y suministrarse a un mamífero que tenga células, tejidos u órganos que expresen estas citocinas IL-17A o cánceres que expresan IL-23.

Pueden unirse moléculas detectables adecuadas directa o indirectamente con los antagonistas de la presente invención, tales como "polipéptidos de unión" (incluyendo péptidos de unión desvelados anteriormente), anticuerpos o fragmentos bioactivos o partes de los mismos. Las moléculas detectables adecuadas incluyen radionúclidos,

enzimas, sustratos, cofactores, inhibidores, marcadores fluorescentes, marcadores quimioluminiscentes, partículas magnéticas y similares. Las moléculas citotóxicas adecuadas pueden unirse directa o indirectamente con el polipéptido o anticuerpo, e incluyen toxinas bacterianas o vegetales (por ejemplo, toxina diftérica, exotoxina de *Pseudomonas*, ricina, abrina y similares), así como radionúclidos terapéuticos, tales como yodo-131, renio-188 o itrio-90 (unidos directamente con el polipéptido o anticuerpo, o unidos indirectamente por medio de un resto quelante, por ejemplo). También pueden conjugarse polipéptidos de unión o anticuerpos con fármacos citotóxicos, tales como adriamicina. Para unión indirecta de una molécula detectable o citotóxica, la molécula detectable o citotóxica puede conjugarse con un miembro de un par complementario/anticomplementario, en el que el otro miembro se une con el polipéptido de unión o parte de anticuerpo. Para estos fines, la biotina/estreptavidina es un par complementario/anticomplementario ejemplar.

En otra realización, la unión de proteínas de fusión polipéptido-toxina o proteínas de fusión anticuerpo-toxina puede usarse para inhibición o anulación celular o tisular dirigida (por ejemplo, para tratar células o tejidos cancerosos). Como alternativa, si el polipéptido de unión tiene múltiples dominios funcionales (es decir, un dominio de activación o un dominio de unión a ligando, más un dominio de dirección), una proteína de fusión que incluya solamente el dominio de dirección puede ser adecuada para dirigir una molécula detectable, una molécula citotóxica o una molécula complementaria a un tipo celular o tisular de interés. En casos en los que la proteína de fusión que incluye solamente un único dominio incluya una molécula complementaria, la molécula anticomplementaria puede conjugarse con una molécula detectable o citotóxica. Dichas proteínas de fusión de moléculas complementarias de dominio representan por lo tanto un vehículo de dirección genérico para suministro específico de célula/tejido de conjugados moleculares citotóxicos/detectables anticomplementarios genéticos.

La inflamación es una respuesta protectora por un organismo para rechazar un agente invasor. La inflamación es un acontecimiento en cascada que implica muchos mediadores celulares y humorales. Por un lado, la supresión de respuestas inflamatorias puede dejar a un huésped inmunocomprometido; sin embargo, si se deja sin control, la inflamación puede conducir a complicaciones graves incluyendo enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino y similares), choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple. Es destacable que estas diversas patologías comparten mediadores inflamatorios comunes. Las enfermedades colectivas que se caracterizan por inflamación tienen un gran impacto en la morbilidad y mortalidad humana. Por lo tanto resulta evidente que estas proteínas antiinflamatorias, tales como antagonistas para IL-17A o IL-17F e IL-23/p19, tales como anticuerpos de IL-17A o IL-17F e IL-23/p19, podrían tener potencial terapéutico crucial para un amplio número de enfermedades humanas y animales, desde asma y alergia a autoinmunidad, cánceres y choque séptico.

Artritis

La artritis, incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, articulaciones artríticas como resultado de lesión y similares, son afecciones inflamatorias habituales que se beneficiarían del uso terapéutico de proteínas antiinflamatorias, tales como los antagonistas de la presente invención. Por ejemplo, la artritis reumatoide (RA) es una enfermedad sistémica que afecta al cuerpo completo y es una de las formas más comunes de artritis. Se caracteriza por la inflamación de la membrana que reviste la articulación, lo que provoca dolor, rigidez, calor, enrojecimiento e hinchazón. Las células inflamatorias liberan enzimas que pueden digerir el hueso y el cartílago. Como resultado de la artritis reumatoide, el revestimiento de la articulación inflamada, el sinovio, puede invadir y dañar el hueso y el cartílago lo que conduce al deterioro de la articulación y dolor grave entre otros efectos fisiológicos. La articulación implicada puede perder su forma y alineamiento, dando como resultado dolor y pérdida de movimiento.

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario caracterizada particularmente por inflamación y daño tisular posterior que conduce a discapacidad grave y mortalidad aumentada. Se produce una diversidad de citocinas localmente en las articulaciones reumatoideas. Numerosos estudios han demostrado que IL-1 y TNF-alfa, dos citocinas pro-inflamatorias prototípicas, desempeñan un papel importante en los mecanismos implicados en la inflamación sinovial y en la destrucción de articulaciones progresiva. De hecho, la administración de los inhibidores de TNF-alfa e IL-1 en pacientes con RA ha conducido a una mejora drástica de las señales clínicas y biológicas de la inflamación y una reducción de las señales radiológicas de la erosión del hueso y la destrucción del cartílago. Sin embargo, a pesar de estos resultados alentadores, un porcentaje significativo de los pacientes no responde a estos agentes, lo que sugiere que están implicados otros mediadores en la patofisiología de la artritis (Gabay, *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2(2): 135-149 (2002)). Uno de esos mediadores podría ser IL-17 o IL-23, que se ha demostrado en varios informes que desempeñan un papel en la artritis reumatoide. Por ejemplo, IL-17 e IL-23/p19 están sobreexpresados en el sinovio y fibroblastos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide en comparación con individuos sin artritis reumatoide. Además, se ha demostrado que IL-17 e IL-23/p19 promueven la degradación de la matriz y potencian la expresión de citocinas inflamatorias, destructoras de la matriz cuando se añaden a cultivos de sinoviocitos/sinovio. (Murphy y col, *J. Exp. Med* 198: 1951 (2003); revisado en Lubberts y col, *Arthritis Res Ther.* 7: 29 (2005) y Kim y col, *Rheumatology*, 12 de junio de 2006 (publicación en línea antes de la impresión)). Por lo tanto, dicha molécula que se une con o inhibe la actividad de IL-17 o IL-23, tal como los antagonistas de la presente invención, podría actuar como un producto terapéutico valioso para reducir la inflamación en artritis reumatoide y otras enfermedades artríticas.

Hay varios modelos animales para artritis reumatoide conocidos en la técnica. Por ejemplo, en el modelo de artritis inducida por colágeno (CIA), los ratones desarrollan artritis inflamatoria crónica que se asemeja estrechamente a la artritis reumatoide humana. Puesto que CIA comparte características inmunológicas y patológicas similares con RA, esto la hace un modelo ideal para explorar compuestos antiinflamatorios humanos potenciales. El modelo de CIA es un modelo bien conocido en ratones que depende tanto de una respuesta inmunitaria como de una respuesta inflamatoria, para que se produzca. La respuesta inmunitaria comprende la interacción de linfocitos B y linfocitos T CD4+ en respuesta a colágeno, que se proporcionan como antígeno, y conduce a la producción de anticuerpos anti-colágeno. La fase inflamatoria es resultado de respuestas tisulares de mediadores de la inflamación, como consecuencia de que algunos de estos anticuerpos reaccionen de forma cruzada con el colágeno nativo de ratón y activen la cascada del complemento. Una ventaja en el uso del modelo de CIA es que se conocen los mecanismos básicos de la patogénesis. Los epítomos de linfocitos T y linfocitos B relevantes en el colágeno de tipo II se han identificado, y se han determinado diversos parámetros inmunológicos (por ejemplo, hipersensibilidad de tipo retardado y anticuerpo anti-colágeno) e inflamatorios (por ejemplo, citocinas, quimiocinas y enzimas degradantes de la matriz) relacionados con la artritis mediada por el sistema inmunitario, y pueden usarse por lo tanto para evaluar la eficacia del compuesto de ensayo en el modelo de CIA (Woolley, Curr. Opin. Rheum. 3: 407-20 (1999); Williams y col., Immunol. 89: 9784-788 (1992); Myers y col., Life Sci. 61: 1861-78 (1997); y Wang y col., Immunol. 92: 8955-959 (1995)).

Un grupo ha mostrado que un anticuerpo anti-IL-17 de ratón reduce los síntomas en un modelo de CIA de ratón en relación con ratones de control, y otro grupo ha mostrado que la deficiencia de IL-23/p19 es protectora en CIA (Murphy y col, J. Exp. Med 198: 1951 (2003)), mostrando de este modo conceptualmente que los antagonistas de la presente invención pueden ser beneficiosos en el tratamiento de enfermedad humana. La administración de un antisuero de rata específico de IL-17 de un único ratón redujo los síntomas de artritis en los animales cuando se introdujo de forma profiláctica o después de que estuvieran ya presentes los síntomas de artritis en el modelo (Lubberts y col, Arthritis Rheum. 50: 650-9 (2004)).

Como se describe en los Ejemplos posteriormente, tanto IL-17 como IL-23/p19 están sobreexpresados en CIA. Por lo tanto, pueden usarse los antagonistas de la presente invención para neutralizar IL-17 y/o IL-23 (mediante p19) en el tratamiento de enfermedades humanas específicas tales como artritis, psoriasis, artritis psoriásica, endotoxemia, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), IBS, colitis y otras afecciones inflamatorias desveladas en el presente documento.

La administración de antagonistas de la presente invención a estos ratones de modelo de CIA se usa para evaluar el uso de estos antagonistas para aliviar los síntomas y alterar la evolución de la enfermedad. Además, los resultados que muestran la inhibición de la señalización de IL-17 y/o IL-23 por estos antagonistas proporcionarían prueba de hipótesis de que los antagonistas de IL-17 e IL-23/p19, tales como los desvelados en el presente documento, pueden usarse para aliviar síntomas y alterar la evolución de la enfermedad. Como ejemplo y sin limitación, la inyección de 10-200 ug de un anti-IL-17 y anti-IL-23/p19 por ratón (de una a siete veces por semana durante hasta pero sin limitación 4 semanas mediante la vía de administración s.c., i.p. o i.m.) puede reducir significativamente la puntuación de enfermedad (puntuación de patas, incidencia de la inflamación o enfermedad). Dependiendo del inicio de la administración (por ejemplo, antes de o en el momento de la inmunización con colágeno, o en cualquier punto temporal después de la segunda inmunización con colágeno, incluyendo los puntos temporales en los que la enfermedad ya ha progresado), los antagonistas de la presente invención pueden ser eficaces en la prevención de la artritis reumatoide, así como en la prevención de su progresión.

Endotoxemia

La endotoxemia es una afección grave que resulta habitualmente de agentes infecciosos tales como bacterias y otros agentes de enfermedad infecciosa, septicemia, síndrome de choque tóxico o en pacientes inmunocomprometidos sometidos a infecciones oportunistas y similares. Proteínas antiinflamatorias terapéuticamente útiles, tales como anticuerpos de la invención, podrían ayudar en la prevención y tratamiento de la endotoxemia en seres humanos y animales. Dichos anticuerpos podrían actuar como un producto terapéutico valioso para reducir la inflamación y los efectos patológicos en la endotoxemia.

Enfermedad Inflamatoria del Intestino IBD

En los Estados Unidos aproximadamente 500.000 personas padecen Enfermedad Inflamatoria del Intestino (IBD) que puede afectar al colon y al recto (colitis ulcerosa) o a ambos, al intestino delgado y grueso (enfermedad de Crohn). Tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa, el daño tisular resulta de una respuesta inmunitaria inapropiada o exagerada a antígenos de la microflora intestinal. Esta revisión resume el conocimiento actual con respecto al papel de los mediadores inflamatorios-inmunitarios en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria del intestino. A pesar de tener una base común en la hipersensibilidad a antígenos lumenales, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son entidades inmunológicamente distintas. La enfermedad de Crohn se asocia con una respuesta mediada por linfocitos T Th1, caracterizada por producción potenciada de interferón-[gamma] y factor de necrosis tumoral [alfa]. La interleucina (IL)-12 y, posiblemente, IL-23 dominan la diferenciación de linfocitos Th1, pero la inducción y estabilización óptima de linfocitos Th1 polarizados requeriría citocinas adicionales tales como IL-15, IL-18 e IL-21. En colitis ulcerosa, la respuesta inmunitaria local está menos polarizada, pero se caracteriza por la

producción por linfocitos T citotóxicos naturales reactivos a CD1 de IL-13. Más allá de estas diferencias, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa comparten rutas efectoras de estadio final importantes de la lesión intestinal, que están mediadas por una comunicación activa entre células mucosas inmunitarias y no inmunitarias. Como se muestra en los Ejemplos posteriores, tanto IL-17 como IL-23 están sobreexpresadas en intestinos y/o suero de seres humanos con IBD y modelos de ratón de IBD. Además, la neutralización de IL-17 y/o IL-23/p19 puede reducir los síntomas de enfermedad y la patología en modelos animales de IBD (Nielson y col, Scand J Gastroenterol. 38: 180 (2003); Schmidt y col, Inflamm. Bowel Dis. 11: 16 (2005); Fuss y col, Inflamm Bowel Dis. 12: 9 (2006)). Además, la neutralización de IL-17 y/o IL-23/p19 puede reducir los síntomas de enfermedad y la patología en modelos animales de IBD (Yen y col, J. Clin. Invest. 116: 1310 (2006); Zhang y col, Inflamm Bowel Dis. 12: 382 (2006)).

Como se muestra en los Ejemplos posteriores, la expresión tanto de IL-17 como de IL-23/p19 está aumentada en colitis DSS. Además, los antagonistas de la presente invención pueden actuar como un producto terapéutico valioso para reducir la inflamación y los efectos patológicos en IBD y enfermedades relacionadas.

La colitis ulcerosa (UC) es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso, habitualmente denominado el colon, caracterizado por inflamación y ulceración de la mucosa o revestimiento interno del colon. Esta inflamación provoca que el colon se vacíe frecuentemente, dando como resultado diarrea. Los síntomas incluyen heces sueltas y espasmos abdominales asociados, fiebre y pérdida de peso.

Aunque la causa exacta de la UC se desconoce, investigaciones recientes sugieren que las defensas naturales del cuerpo actúan contra proteínas en el cuerpo que el cuerpo cree que son ajenas (una "reacción autoinmunitaria"). Debido a que se asemejan a proteínas bacterianas en el intestino, estas proteínas pueden instigar o estimular el proceso inflamatorio que comienza a destruir el revestimiento del colon. A medida que se destruye el revestimiento del colon, se forman úlceras que liberan mucus, pus y sangre. La enfermedad habitualmente comienza en el área rectal y puede con el tiempo extenderse a través del intestino grueso completo. Episodios repetidos de inflamación conducen al engrosamiento de la pared del intestino y el recto con tejido cicatricial. Con la enfermedad grave puede aparecer muerte de tejido del colon o septicemia. Los síntomas de la colitis ulcerosa varían en gravedad y su aparición puede ser gradual o repentina. Los ataques pueden estar provocados por muchos factores, incluyendo infecciones respiratorias o tensión.

Aunque en la actualidad no está disponible ninguna cura para la UC, los tratamientos se centran en la supresión del proceso inflamatorio anómalo en el revestimiento del colon. Están disponibles tratamientos incluyendo corticosteroides, inmunosupresores (por ejemplo, azatioprina, mercaptopurina y metotrexato) y aminosalicilatos para tratar la enfermedad. Sin embargo, el uso a largo plazo de inmunosupresores tales como corticosteroides y azatioprina puede dar como resultado efectos secundarios graves incluyendo debilitamiento de los huesos, cataratas, infección y efectos en el hígado y la médula ósea. En los pacientes en los que las terapias actuales no tienen éxito, la cirugía es una opción. La cirugía implica la retirada del colon completo y el recto.

Hay varios modelos de animales que pueden imitar parcialmente la colitis ulcerosa crónica. Uno de los modelos más ampliamente usados es el modelo de colitis inducido por ácido 2,4,6-trinitrobenenosulfónico/etanol (TNBS), que induce inflamación crónica y ulceración en el colon. Cuando se introduce TNBS en el colon de ratones susceptibles mediante instilación intra-rectal, este induce respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T en la mucosa colónica, lo que conduce en este caso a una inflamación mucosa masiva caracterizada por la infiltración densa de linfocitos T y macrófagos a través de la pared completa del intestino grueso. Además, esta imagen histopatológica se acompaña de la imagen clínica de pérdida de peso progresiva (debilitamiento), diarrea hemorrágica, prolapso rectal y engrosamiento de la pared del intestino grueso (Neurath y col. Intern. Rev. Immunol. 19: 51-62,2000).

Otro modelo de colitis usa dextrano sulfato sódico (DSS), que induce una colitis aguda manifestada por diarrea hemorrágica, pérdida de peso, acortamiento del colon y ulceración de la mucosa con infiltración de neutrófilos. La colitis inducida por DSS se caracteriza histológicamente por infiltración de células inflamatorias en la lámina propia, con hiperplasia linfoide, daño a la cripta focal y ulceración epitelial. Se cree que estos cambios se desarrollan debido a un efecto tóxico del DSS en el epitelio y por fagocitosis de células de la lámina propia y producción de TNF-alfa e IFN-gamma. A pesar de su uso habitual, varios problemas con respecto a los mecanismos del DSS con respecto a la relevancia de la enfermedad humana permanecen sin resolver. Se considera que DSS es un modelo independiente de linfocitos T debido a que se observa en animales deficientes en linfocitos T tales como ratones SCID.

La administración de antagonistas en la presente invención a estos modelos TNBS o DSS puede usarse para evaluar el uso de esos antagonistas para aliviar síntomas y alterar la evolución de la enfermedad gastrointestinal. Además, los resultados que muestran inhibición de la señalización de IL-17 o IL-23 proporcionan prueba de hipótesis de que también pueden usarse otros antagonistas de IL-17/IL-23 para aliviar los síntomas en los modelos de colitis/IBD y alterar la evolución de la enfermedad.

Psoriasis

La psoriasis es una afección cutánea crónica que afecta a más de siete millones de americanos. La psoriasis se produce cuando nuevas células cutáneas crecen de forma anómala, dando como resultado manchas inflamadas, hinchadas y escamosas en las que la piel vieja no se ha desprendido lo suficientemente rápido. La psoriasis en placas, la forma más común, se caracteriza por manchas de piel inflamadas ("lesiones") recubiertas con escamas blancas plateadas. La psoriasis puede limitarse a algunas placas o implicar áreas moderadas a extensivas de piel, que aparecen más habitualmente en el cuero cabelludo, las rodillas, los codos y el tronco. Aunque es altamente visible, la psoriasis no es una enfermedad contagiosa. La patogénesis de la enfermedad implica inflamación crónica de los tejidos afectados. Tanto IL-17 como IL-23 se sobreexpresan en la piel psoriásica en comparación con piel no psoriásica (Li y col, J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 24: 294 (2004); Piskin y col, J Immunol. 176: 1908 (2006)). Por lo tanto, los antagonistas de la presente invención podrían actuar como un producto terapéutico valioso para reducir la inflamación y los efectos patológicos en la psoriasis, otras enfermedades cutáneas inflamatorias, alergias cutáneas y mucosas y enfermedades relacionadas.

La psoriasis es un trastorno inflamatorio mediado por linfocitos T de la piel que puede provocar molestias considerables. Es una enfermedad para la que no hay cura y afecta a personas de todas las edades. La psoriasis afecta aproximadamente al dos por ciento de las poblaciones de Europa y Norteamérica. Aunque los individuos con psoriasis leve pueden con frecuencia controlar su enfermedad con agentes tópicos, más de un millón de pacientes en todo el mundo requieren terapia inmunosupresora ultravioleta o sistémica. Desafortunadamente, la inconveniencia y los riesgos de la radiación ultravioleta y las toxicidades de muchas terapias limitan su uso a largo plazo. Además, los pacientes habitualmente tienen reaparición de psoriasis, y en algunos casos rebotan, poco después de detener la terapia inmunosupresora.

Los anticuerpos que se unen con IL-17A e IL-17F también pueden usarse dentro de sistemas de diagnóstico para la detección de niveles en circulación de IL-17F o IL-17A, y en la detección de IL-17A y/o IL-17F asociado con respuesta inflamatoria de fase aguda. Los niveles elevados o deprimidos de polipéptidos de receptores o ligandos pueden ser indicativos de afecciones patológicas, incluyendo inflamación o cáncer. Se sabe que IL-17A e IL-17F inducen respuesta inflamatoria de fase aguda asociada. Además, la detección de proteínas o moléculas de fase aguda tales como IL-17A e IL-17F puede ser indicativa de una afección inflamatoria crónica en ciertas patologías (por ejemplo, asma, psoriasis, artritis reumatoide, colitis, IBD). La detección de dichas afecciones sirve para ayudar en el diagnóstico de enfermedad así como ayudar a un médico a elegir la terapia apropiada.

Además de otros modelos de enfermedad descritos en el presente documento, la actividad de antagonistas de la presente invención en el tejido inflamatorio derivado de lesiones psoriásicas humanas puede medirse *in vivo* usando un modelo de ratón deficiente inmunitario combinado grave (SCID). Se han desarrollado varios modelos de ratón en los que se implantan células humanas en ratones inmunodeficientes (denominados colectivamente modelos de xenoinjerto); véase, por ejemplo, Cattán AR, Douglas E, Leuk. Res. 18: 513-22 (1994) y Flavell, DJ, Hematological Oncology 14: 67-82 (1996). Como un modelo de xenoinjerto *in vivo* para psoriasis, se implanta tejido cutáneo psoriásico humano en el modelo de ratón SCID, y se expone a un antagonista apropiado. Además, pueden usarse otros modelos animales de psoriasis en la técnica para evaluar los antagonistas presentes, tales como injertos cutáneos psoriásicos humanos implantados en modelo de ratón AGR129, y exponerse a un antagonista apropiado (por ejemplo, véase, Boyman, O. y col., J. Exp. Med. Publicación online nº 20031482, 2004, incorporada en la presente memoria por referencia). Son antagonistas preferidos anticuerpos de IL-17/IL-23 o péptidos de unión que se unen, bloquean, inhiben, reducen, antagonizan o neutralizan la actividad de IL-17, IL-23 o tanto IL-17 como IL-23. De forma similar, pueden usarse tejidos o células derivados de colitis humana, IBD, artritis u otras lesiones inflamatorias en el modelo de SCID para evaluar las propiedades antiinflamatorias de los antagonistas de IL-17 e IL-23 descritos en el presente documento.

Pueden ensayarse terapias diseñadas para anular, retardar o reducir la inflamación usando anticuerpos de la invención mediante administración de dichos anticuerpos a ratones SCID que portan tejido inflamatorio humano (por ejemplo, lesiones psoriásicas y similares) u otros modelos descritos en el presente documento. La eficacia del tratamiento se mide y se evalúa estadísticamente como efecto antiinflamatorio aumentado dentro de la población tratada a lo largo del tiempo usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Algunos procedimientos ejemplares incluyen, pero sin limitación, medir por ejemplo, en un modelo psoriásico, el grosor epidérmico, el número de células inflamatorias en la dermis superior y los grados de paraqueratosis. Dichos procedimientos se conocen en la técnica y se describen en el presente documento. Por ejemplo, véase Zeigler, M. y col. Lab Invest 81: 1253 (2001); Zollner, T. M. y col. J. Clin. Invest. 109: 671 (2002); Yamanaka, N. y col. Microbiol. Immunol. 45: 507 (2001); Raychaudhuri, S. P. y col. Br. J. Dermatol. 144: 931 (2001); Boehncke, W. H y col. Arch. Dermatol. Res. 291: 104, (1999); Boehncke, W. H y col. J. Invest. Dermatol. 116:596 (2001); Nickoloff, B. J. y col. Am. J. Pathol. 146: 580 (1995); Boehncke, W. H y col. J. Cutan. Pathol. 24: 1, (1997); Sugai, J., M. y col. J. Dermatol. Sci. 17: 85 (1998); y Villadsen L.S. y col. J. Clin. Invest. 112:1571 (2003). La inflamación también puede controlarse a lo largo del tiempo usando procedimientos bien conocidos tales como citometría de flujo (o PCR) para cuantificar el número de células inflamatorias o de lesión presentes en una muestra, puntuación (pérdida de peso, diarrea, hemorragia rectal, longitud del colon) para IBD. Por ejemplo, las estrategias terapéuticas apropiadas para ensayar en dicho modelo incluyen tratamiento directo usando antagonistas de IL-17 e IL-23 (individualmente o juntos) o conjugados o antagonistas relacionados basándose en la interacción interruptora de IL-17 e IL-23 con sus receptores.

Además, la Psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica que se asocia con queratinocitos epidérmicos hiperplásicos y células mononucleares de infiltración, incluyendo linfocitos T de memoria CD4+, neutrófilos y macrófagos (Christophers, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 110: 199, 1996). Se cree en la actualidad que los antígenos ambientales desempeñan un papel significativo en el inicio y contribución a la patología de la enfermedad. Sin embargo, es la pérdida de tolerancia a autoantígenos la que se cree que media en la patología de psoriasis. Se cree que las células dendríticas y linfocitos T CD4+ desempeñan un papel importante en la presentación y el reconocimiento de antígenos que median en la respuesta inmunitaria que conduce a la patología. Los inventores han desarrollado recientemente un modelo de psoriasis basándose en el modelo de transferencia de CD4+ CD45RB (Davenport y col., *Internat. Immunopharmacol.*, 2: 653-672). Se administran a los ratones anticuerpos de la presente invención. La inhibición de las puntuaciones de enfermedad (lesiones cutáneas, citocinas inflamatorias) indica la eficacia de dichos anticuerpos en psoriasis.

Dermatitis atópica

La AD es una enfermedad inflamatoria crónica común que se caracteriza por citocinas hiperactivadas del subconjunto de linfocitos T auxiliares 2 (Th2). Aunque la etiología exacta de la AD se desconoce, se han implicado múltiples factores, incluyendo respuestas inmunitarias de Th2 hiperactivas, autoinmunidad, infección, alérgenos y predisposición genética. Las características clave de la enfermedad incluye xerosis (sequedad de la piel), prurito (pícor de la piel), conjuntivitis, lesiones cutáneas e inflamatorias, infección por *Staphylococcus aureus*, eosinofilia en sangre elevada, elevación de IgE e IgG1 en suero y dermatitis crónica con infiltración de linfocitos T, mastocitos, macrófagos y eosinófilos. Se ha reconocido que la colonización o infección con *S. aureus* empeoran la AD y perpetúan la cronicidad de esta enfermedad cutánea.

Con frecuencia se encuentra AD en pacientes con asma y rinitis alérgica, y es frecuentemente la manifestación inicial de enfermedad alérgica. Aproximadamente el 20 % de la población en los países occidentales padecen estas enfermedades alérgicas, y la incidencia de AD en países desarrollados está creciendo por razones desconocidas. La AD típicamente comienza en la infancia y puede con frecuencia persistir a lo largo de la adolescencia hasta la adultez. Los tratamientos actuales para la AD incluyen corticosteroides tópicos, ciclosporina A oral, inmunosupresores no corticosteroides, tales como tacrolimus (FK506 en forma de pomada) e interferón-gamma. A pesar de la diversidad de tratamientos para AD, muchos síntomas de pacientes no mejoran, o tienen reacciones adversas a medicaciones, que requieren la búsqueda de otros agentes terapéuticos más eficaces. Los antagonistas de la presente invención pueden usarse para neutralizar IL-17 e IL-23 (mediante p19) en el tratamiento de enfermedades humanas específicas tales como dermatitis atópica, afecciones cutáneas inflamatorias y otras afecciones inflamatorias desveladas en el presente documento.

Asma

IL-17 desempeña un papel importante en la activación de linfocitos T inducida por alérgenos y flujo de entrada de neutrófilos en las vías respiratorias. El receptor para IL-17 se expresa en las vías respiratorias (Yao, y col. *Immunity* 3: 811 (1995)) y el reclutamiento de neutrófilos mediado por IL-17 en asma alérgica está en gran medida inducido por el quimioatrayente IL-8, GRO- y la proteína inflamatoria de macrófagos 2 (MIP-2) producida por células epiteliales bronquiales humanas (HBEC) estimuladas por IL-17 y fibroblastos bronquiales humanos (Yao, y col. *J Immunol* 155: 5483 (1995)); Molet, y col. *J Allergy Clin Immunol* 108: 430 (2007)). IL-17 también estimula las HBEC para que liberen IL-6, un factor activador de neutrófilos (Fossiez, y col. *J Exp Med* 183: 2593 (1996), y Linden, y col. *Int Arch Allergy Immunol* 126: 179 (2001)) y se ha mostrado que actúa en sinergia con TNF-alfa para prolongar la supervivencia de neutrófilos humanos *in vitro* (Laan, y col. *Eur Respir J* 21: 387 (2003)). Además, IL-17 es capaz de amplificar las respuestas inflamatorias en asma por su capacidad para potenciar la secreción de citocinas implicadas en la remodelación de las vías respiratorias tales como las citocinas profibróticas, IL-6 e IL-11 y los mediadores inflamatorios factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) (Molet, y col. *J Allergy Clin Immunol* 108: 430 (2001)).

Las pruebas clínicas muestran que los empeoramientos agudos, graves del asma se asocian con el reclutamiento y activación de neutrófilos en las vías respiratorias, por lo tanto es probable que IL-17 desempeñe un papel significativo en el asma. Además, dado que IL-23 es importante en el mantenimiento y diferenciación de células productoras de IL-17 (por ejemplo, células Th17), también es probable que IL-23 desempeñe un papel en el asma. Los pacientes con asma leve presentan un aumento detectable de la concentración local de proteína IL-17 libre, soluble (Molet, y col. *J Allergy Clin Immunol* 108: 430 (2001)) mientras que los voluntarios humanos sanos con inflamación de las vías respiratorias inducida, grave debido a la exposición a un confinamiento porcino, presentan un aumento pronunciado de la concentración de proteína IL-17 soluble, libre en el espacio broncoalveolar (Fossiez y col. *J Exp Med* 183:2593 (1996) y Linden, y col. *Int Arch Allergy Immunol*126: 179 (2001)). Además, los niveles de IL-17 en el esputo se han correlacionado con individuos que tienen hipersensibilidad de las vías respiratorias aumentada (Barczyk, y col. *Respir Med* 97: 726 (2003)).

En modelos animales de hipersensibilidad de las vías respiratorias, la inhalación crónica de ovoalbúmina por ratones sensibilizados dio como resultado inflamación eosinófila bronquial e inducción temprana de la expresión de ARNm de IL-17 en tejido pulmonar inflamado, junto con una neutrofilia bronquial (Hellings, y col. *Am J Respir Cell Mol Biol* 28: 42 (2003)). Los anticuerpos monoclonales anti-IL-17 redujeron fuertemente el flujo de entrada de neutrófilos

bronquiales pero potenciaron significativamente los niveles de IL-5 en el fluido de lavado broncoalveolar y el suero, y agravaron el flujo de entrada de eosinófilos bronquiales inducido por alérgenos, lo que sugiere que IL-17 puede estar implicada en la determinación del equilibrio entre la acumulación de neutrófilos y eosinófilos después de lesión antigénica, misma referencia.

5 Entre los miembros de la familia IL-17, IL-17F está más estrechamente relacionado con IL-17A. Las actividades biológicas mediadas por IL-17F son similares a las de IL-17A, en la que IL-17F estimula la producción de IL-6, IL-8 y G-CSF (Hurst, y col. J Immunol 169: 443 (2002)). IL-17F también induce la producción de IL-2, factor de crecimiento transformante (TGF)- α , y proteína quimioatrayente de monocitos (MCP) en células endoteliales (Starnes, y col. J Immunol 167: 4137 (2001)). De forma similar, la exposición a alérgeno puede aumentar IL-17F local en pacientes con asma alérgico (Kawaguchi, y col. J Immunol 167: 4430 (2001)). El suministro génico de IL-17F en pulmón murino aumenta los neutrófilos en el espacio broncoalveolar, mientras que la transferencia mucosa del gen de IL-17F potencia los niveles de la neutrofilia pulmonar inducida por Ag y la sensibilidad de las vías respiratorias a metacolina (Oda, y col. Am J Respir Crit Care Med 171: 12 (2005)).

15 Aparte del asma, varias enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias crónicas se caracterizan por el reclutamiento de neutrófilos en las vías respiratorias y se ha indicado que IL-17F desempeña un papel importante en la patogénesis de afecciones respiratorias tales como una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía bacteriana y fibrosis quística (Linden, y col. Eur Respir J 15: 973 (2000), Ye, y col. Am J Respir Cell Mol Biol 25: 335 (2001), Rahman, y col. Clin Immunol 115: 268 (2005)). Podría demostrarse que una molécula terapéutica anti-IL-17 y/o anti-IL-23 es eficaz para enfermedad de las vías respiratorias inflamatoria crónica en un modelo de inflamación *in vitro*. La capacidad de los antagonistas para la actividad de IL-17 y/o IL-23 para inhibir la señalización de IL-17 y/o IL-23 para inducir la producción de citocinas y quimiocinas a partir de HBEC cultivadas o fibroblastos bronquiales podría usarse como una medida de la eficacia para dichos antagonistas en la prevención de la producción de mediadores inflamatorios directamente resultantes de la estimulación de IL-17 y/o IL-23. Si la adición de antagonistas de la actividad de IL-17 y/o IL-23 reduce notablemente la producción y expresión de mediadores inflamatorios, se esperaría que fuera eficaz en aspectos inflamatorios asociados con la inflamación de las vías respiratorias crónicas.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria de aparición relativamente habitual caracterizada por la desmielinización e inflamación crónica del sistema nervioso central (SNC). Aunque los mecanismos que subyacen al inicio de la enfermedad no se entienden claramente, los procesos de enfermedad que contribuyen a la progresión clínica de esclerosis múltiple son inflamación, desmielinización y pérdida axónica o neurodegeneración. Los macrófagos y la microglía son las células inmunitarias principales del SNC. Estas células, así como linfocitos T, neutrófilos, astrocitos y microglía, pueden contribuir a la patología relacionada con el sistema inmunitario de, por ejemplo, esclerosis múltiple. Además, la reactividad/autoinmunitad de linfocitos T a varias proteínas de mielina, incluyendo proteína de mielina básica (MBP), proteína proteolipídica (PLP), proteína de oligodendrocitos de mielina (MOG) y quizás otras proteínas de mielina, se ha implicado en la inducción y perpetuación del estado de enfermedad y patología de la esclerosis múltiple. Esta interacción de linfocitos T autorreactivos y proteínas de mielina puede dar como resultado la liberación de citocinas proinflamatorias, incluyendo TNF- α , INF- γ e IL-17, entre otras. Son consecuencias adicionales la proliferación de linfocitos T, activación de linfocitos B y macrófagos, regulación positiva de quimiocinas y moléculas de adhesión y la alteración de la barrera hematoencefálica. La patología consiguiente es una pérdida de oligodendrocitos y axones, y la formación de una "placa" desmielinizada. La placa consiste en una lesión en que la vaina de mielina está ahora ausente y los axones desmielinizados se incluyen dentro del tejido cicatricial glial. La desmielinización también puede producirse como resultado del reconocimiento específico y la opsonización de antígenos de mielina por autoanticuerpos, seguido de destrucción mediada por macrófagos activados y/o por complemento. Se cree que es esta pérdida axónica y neurodegeneración la que es principalmente responsable de la alteración neurológica irreversible que se observa en esclerosis múltiple progresiva.

Hay una gran cantidad de heterogeneidad clínica y patológica en la evolución de la esclerosis múltiple humana. Los síntomas comienzan más frecuentemente entre las edades de 18 y 50 años de edad, pero pueden comenzar a cualquier edad. Los síntomas clínicos de la esclerosis múltiple pueden variar de perturbaciones leves de la visión y cefaleas, a ceguera, ataxia grave y parálisis. La mayoría de los pacientes (70-75 %) tienen esclerosis múltiple recidivante-remitente, en la que los síntomas de enfermedad pueden reaparecer en un periodo de horas a días, seguido de una recuperación mucho más lenta; la ausencia de síntomas durante los estadios de remisión no es poco frecuente. La incidencia y frecuencia de las recaídas y remisiones puede variar en gran medida, pero a medida que avance el tiempo, las fases de recuperación pueden ser incompletas y aparecer lentamente. Este empeoramiento de la enfermedad en estos casos se clasifica como esclerosis múltiple secundaria-progresiva, y aparece en aproximadamente el 10-15 % de los pacientes con esclerosis múltiple. A otro 10-15 % de los pacientes se les diagnostica esclerosis múltiple progresiva-primaria, en la que los síntomas de la enfermedad y el deterioro físico progresan a una velocidad constante a lo largo del proceso de enfermedad.

60 Tanto IL-23 como IL-17 se sobreexpresan en el sistema nervioso central de seres humanos con esclerosis múltiple y ratones que se someten a un modelo animal de esclerosis múltiple, encefalomiелitis autoinmunitaria experimental

(EAE). La sobreexpresión se observa en ratones cuando la EAE se induce por el péptido 35-55 de la glucoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG) o péptido proteolipídico (PLP). Además, la neutralización de IL-23/p19 o IL-17 da como resultado el alivio de síntomas de EAE en ratones (Park y col, Nat Immunol. 6: 1133 (2005); Chen y col, J Clin Invest. 116: 1317 (2006)).

- 5 La capacidad de los antagonistas de la actividad de IL-17 y/o IL-23 para inhibir la producción de citocinas y quimiocinas inducida por señalización de IL-17 y/o IL-23 podría usarse como una medida de la eficacia de dichos antagonistas en el tratamiento de esclerosis múltiple. Si la adición de antagonistas de la actividad de IL-17 y/o IL-23 reduce notablemente la producción y expresión de mediadores inflamatorios (es decir, células inmunitarias que se infiltran en el SNC; la expresión en el SNC de citocinas/quimiocinas inflamatorias, etc.) y síntomas de esclerosis múltiple (por ejemplo, parálisis, ataxia; pérdida de peso, etc.), se esperaría que fuera eficaz en el tratamiento de seres humanos.

Cáncer

- 15 La inflamación crónica se ha asociado durante mucho tiempo con una mayor incidencia de tumores malignos y se han sugerido durante más de un siglo similitudes en los mecanismos reguladores. La infiltración de células inmunitarias innatas, actividades elevadas de metaloproteasas de la matriz (MMP) y angiogénesis y densidad de vasculatura aumentadas son algunos ejemplos de las similitudes entre la inflamación crónica y la asociada a tumor. Por el contrario, se cree que la eliminación de lesiones malignas tempranas por vigilancia inmunitaria, que se basa en la actividad citotóxica de linfocitos T que se infiltran en el tumor o linfocitos intra-epiteliales, limitan la velocidad para el riesgo de desarrollar cáncer.

- 20 Hay numerosas publicaciones que describen papeles importantes para IL-23 e IL-17 en la biología tumoral y/o angiogénesis. Se ha publicado que tanto IL-23 e IL-17 están regulados positivamente en varios tumores y cánceres humanos, incluyendo pero sin limitación los de colon, mama, ovario, cuello uterino, próstata, pulmón y estómago, así como melanoma y linfoma de linfocitos T (Tartour y col, Cancer Res. 59: 3698 (1999); Kato y col, Biochem. Biophys. Res Commun. 282: 735 (2001); Steiner y col, Prostate. 56: 171 (2003); Langowski y col, Nature. 10 de mayo [Epub antes de la impresión], (2006)). Por lo tanto, la neutralización tanto de IL-17 como de un regulador corriente arriba clave de IL-17, IL-23 (mediante p19), es un medio potente y eficaz de tratar el cáncer y otras enfermedades neoplásicas. Por lo tanto, la neutralización tanto de IL-17 como de IL-23 con antagonistas de la presente invención (es decir, una única entidad neutralizadora o anticuerpo para IL-17 e IL-23 o una molécula antagonista que neutralizará ambos juntos, tal como un anticuerpo biespecífico o scFv biespecífico) tendrá mejor eficacia en estas enfermedades que los antagonistas dirigidos a IL-17 o IL-23 solamente.

- 35 La angiogénesis se refiere a la formación de nuevos capilares a partir de vasos preexistentes. Hay varios informes de que la angiogénesis desempeña papeles importantes en tumores malignos hematológicos y tumores sólidos. El inicio de la angiogénesis y el cambio al fenotipo angiogénico requiere un cambio entre los factores proangiogénicos y los inhibidores angiogénicos (Folkman, Nat. Med.1: 27 (1995)). IL-17 actúa como una citocina hematopoyética estimuladora iniciando la proliferación de neutrófilos maduros y expandiendo los progenitores mieloides. Se ha documentado bien que IL-17 tiene actividades pro-angiogénicas y estimula la migración de células endoteliales vasculares, que se asocian con la promoción de tumores (Numasaki y col, Blood, 101: 2620 (2003); Yang et al J. Biol Chem., 278: 33232 (2003); Fujino y col, Gut, 52: 65 (2003)). La actividad angiogénica *in vitro* puede suprimirse neutralizando IL-17 con un anticuerpo monoclonal anti-IL17 neutralizador, lo que apoya además el papel de IL-17 en esta acción. También puede potenciarse selectivamente la actividad mitogénica del factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e IL-17 también puede promover la angiogénesis mediada por bFGF, HGF y VEGF mediante crecimiento inducido por bFGF, HGF y VEGF de células endoteliales vasculares (Takahashi y col, Immunol Lett. 98: 189 (2005)). Se ha indicado que IL-17 aumenta la secreción de varias quimiocinas CXC angiogénicas (por ejemplo, CXCL1, CXCL5, CXCL6 y CXCL8) en líneas de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). La actividad quimiotáctica de células endoteliales (una medida del potencial angiogénico neto) aumenta en respuesta a medio acondicionado de NSCLC estimulado con IL-17 recombinante. Las líneas de NSCLC transfectadas con IL-17 crecieron más rápidamente frente a los controles cuando se trasplantaron en ratones SCID (Numasaki y col, J Immunol. 175: 6177 (2005)). Además, se ha indicado que IL-17 se asocia con IL-6 aumentada en el sitio de tumores y se ha indicado bastante que aumenta la expresión de MMP-9. MMP-9 es un modulador importante en enfermedades de inflamación, autoinmunidad y cáncer. Estos informes, sin embargo, implican claramente una acción promotora de tumores y pro-angiogénica para IL-17. Por lo tanto, la neutralización tanto de IL-17 como de IL-23 con antagonistas de la presente invención (es decir, una entidad neutralizadora individual o anticuerpo para IL-17 e IL-23 o una molécula antagonista que neutralizará ambos juntos, tal como un anticuerpo biespecífico o scFV biespecífico) tendrá mejor eficacia que los antagonistas dirigidos contra IL-17 o IL-23 solamente.

- 60 De forma similar a IL-17, IL-23 promueve las respuestas inflamatorias incluyendo la regulación positiva de MMP9 y también se ha indicado que aumenta la angiogénesis y reduce la infiltración de linfocitos T CD8+. Tomadas juntas, estas acciones pueden conducir a inicio, progresión y/o mantenimiento potenciado de tumores, cánceres y otros crecimientos transformados. El hecho de que IL-23 desempeña un papel importante en enfermedades cancerosas está apoyado por la observación de que la neutralización de IL-23 con un anticuerpo monoclonal o con delección genética en ratones reduce el crecimiento tumoral en varios modelos tumorales murinos (Langowski y col Nature. 10

de mayo (2006) [Epub antes de la impresión]). La eficacia está asociada con expresión de IL-17 reducida y reducciones en los biomarcadores tumorigénicos relacionados con IL-17, tales como infiltración de granulocitos, G-CSF y MMP9. Por lo tanto, la neutralización tanto de IL-17 como de IL-23 con antagonistas de la presente invención (es decir, una única entidad neutralizadora o anticuerpo para IL-17 e IL-23 o una molécula antagonista que neutralizará ambos juntos, tal como un anticuerpo biespecífico o scFV biespecífico) tendrá mejor eficacia en estas enfermedades que los antagonistas dirigidos hacia uno de IL-17 o IL-23 solamente.

Síndrome del Intestino Irritable (“IBS”)

El síndrome del intestino irritable representa una enfermedad caracterizada por dolor o molestia abdominal y un hábito intestinal errático. Los pacientes con IBS pueden caracterizarse en tres grupos principales basándose en los hábitos intestinales: los que tienen predominantemente heces sueltas o frecuentes, los que tienen predominantemente heces duras o infrecuentes, y los que tienen heces variables o normales (Talley y col., 2002). La movilidad intestinal alterada, anomalías en la función epitelial, tránsito anómalo de heces y gas y tensión, pueden contribuir a síntomas, aunque la hipersensibilidad visceral es una característica clave en la mayoría de los pacientes. Se ha postulado que los patrones genéticos que afectan a la señalización del dolor y perturbaciones en el procesamiento central de señales aparentes predisponen a los individuos a IBS después de exposiciones ambientales específicas. Los estudios también han demostrado que las respuestas inflamatorias en el colon pueden contribuir a mayor sensibilidad del músculo liso y nervios entéricos y por lo tanto alteran las funciones sensoras-motoras en el intestino (Collins y col., 2001). Hay un solapamiento clínico entre IBS e IBD, indicándose frecuentemente síntomas de tipo IBS en pacientes antes del diagnóstico de IBD, y síntomas de IBS mayores de lo esperado en pacientes en remisión de IBD establecida. Por lo tanto, estas acciones pueden coexistir con una frecuencia mayor de lo esperado, o pueden existir en un continuo, estando IBS e IBD en diferentes extremos del mismo espectro. Sin embargo, debería observarse que en la mayoría de los pacientes con IBS, las muestras de ensayo de biopsia colónica parecen normales. No obstante, el IBS afecta significativamente a un número muy grande de individuos (la prevalencia en Estados Unidos en 2000 era de aproximadamente 16 millones de individuos), dando como resultado una carga de coste total de 1.700 millones de dólares (año 2000). Por lo tanto, entre las enfermedades y trastornos gastrointestinales más prevalentes y costosos, el IBS está por detrás solamente de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD). Sin embargo a diferencia de la GERD, el tratamiento para el IBS sigue sin ser satisfactorio (Talley y col., 2002; Farhadi y col., 21001; Collins y col., 2001), lo que demuestra que el IBS representa claramente una necesidad médica no satisfecha.

Se han propuesto modelos de enfermedad convergentes que postulan una sensibilidad potenciada de los circuitos neural, inmunitario o neuroinmunitario en el sistema nervioso central (SNC) o en el intestino a perturbaciones centrales (psicosociales) o periféricas (irritación tisular, inflamación, infección) de la homeostasis normal (Talley y col., 2002). Esta sensibilidad potenciada da como resultado desregulación de la movilidad intestinal, función epitelial (inmunitaria, permeabilidad) e hipersensibilidad visceral, lo que a su vez da como resultado síntomas de IBS.

Puede haber un papel para varias moléculas diferentes en la patogénesis de IBS incluyendo un papel para moléculas que estimulan las neuronas y las que están implicadas en el inicio del proceso inflamatorio. Se sabe que varias de las moléculas internas de los inventores están ligadas a posible actividad en neuronas debido a su expresión directa por neuronas o expresión de sus receptores en neuronas, incluyendo IL-17D, IL-17B e IL-31. Además, se han asociado varios de los miembros de la familia de IL-17 y moléculas relacionadas con la inflamación en el intestino, incluyendo IL-17A, IL-17F, IL-23 e IL-31.

La eficacia de los inhibidores de estas moléculas podría ensayarse *in vivo* en modelos animales de la enfermedad. Se han propuesto varios modelos animales que imitan características clave del IBS e implican estímulos dirigidos de forma central (tensión) o estímulos dirigidos de forma periférica (infección, inflamación). Dos ejemplos de modelos animales *in vivo* que pueden usarse para determinar la eficacia de los inhibidores en el tratamiento del IBS son (i) modelos que se centran en la patogénesis dirigida al SNC primaria del IBS (modelos de tensión) y (ii) modelos que se centran en inductores de tensión dirigidos al intestino (es decir, inflamación intestinal, infección o tensión física). Debería observarse no obstante, que los acontecimientos dentro del SNC o en el tracto gastrointestinal (IG) no se producen en aislamiento y que los síntomas del IBS probablemente resulten de una interacción compleja entre señales del SNC en el GI y viceversa.

Por lo tanto, en resumen, hay varias moléculas y rutas patogénicas que están compartidas por IL-17 e IL-23 que desempeñan papeles importantes en el desarrollo, progresión y mantenimiento tanto de enfermedades autoinmunitarias como de enfermedades cancerosas. Éstos incluyen los papeles pro-angiogénicos de IL-17 e IL-23; niveles de MMP-9 potenciados y actividad por IL-17 e IL-23; la producción y/o mantenimiento mediado por IL-23, TGF- β e IL-6 de linfocitos Th17; papeles de TGF- β e IL-6 en la generación de linfocitos T reguladores Foxp3+; y rutas y moléculas adicionales. Por lo tanto, el eje IL-17/IL-23 representa un enlace importante con las respuestas de linfocitos T inapropiadas y patógenas asociadas con enfermedades autoinmunitarias, procesos proinflamatorios promotores de tumor y la insuficiencia de la vigilancia inmunitaria adaptativa para infiltrar en tumores. Por lo tanto, la neutralización tanto de IL-17 como de IL-23 con antagonistas de la presente invención (es decir, una única entidad neutralizadora o anticuerpo para IL-17 e IL-23 o una molécula antagonista que neutralizará ambos juntos, tal como un anticuerpo biespecífico o scFV biespecífico) tendrá mejor eficacia en estas enfermedades que los antagonistas dirigidos hacia una de IL-17 o IL-23 solamente.

Para su uso farmacéutico, los anticuerpos de la presente invención se formulan para suministro parenteral, particularmente intravenoso o subcutáneo, de acuerdo con procedimientos convencionales. La administración intravenosa será por inyección en embolada, liberación controlada, por ejemplo, usando minibombas u otra tecnología apropiada, o mediante infusión durante un período típico de una a varias horas. En general, las formulaciones farmacéuticas incluirán una proteína hematopoyética en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina, solución salina tamponada, dextrosa al 5 % en agua o similares. Las formulaciones pueden incluir además uno o más excipientes, conservantes, solubilizantes, agentes tamponantes, albúmina para evitar la pérdida de proteína en superficies del frasco, etc. Cuando se utiliza dicha terapia de combinación, las citocinas pueden combinarse en una única formulación o pueden administrarse en formulaciones separadas. Se conocen bien en la técnica procedimientos de formulación y se desvelan, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton PA, 1990, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Las dosis terapéuticas generalmente estarán en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso del paciente por día, preferentemente 0,5-20 mg/kg por día, determinándose la dosis exacta por el especialista clínico de acuerdo con patrones aceptados, teniendo en cuenta la naturaleza y gravedad de la afección para tratar, rasgos del paciente, etc. La determinación de la dosis está dentro del nivel de la experiencia habitual en la técnica. Más habitualmente, las proteínas se administrarán durante una semana o menos, con frecuencia durante un periodo de uno a tres días. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de los anticuerpos de la presente invención es una cantidad suficiente para producir un aumento clínicamente significativo en la proliferación y/o diferenciación de células progenitoras linfoides o mieloides, que se manifestará como un aumento en los niveles en circulación de células maduras (por ejemplo, plaquetas o neutrófilos). Los anticuerpos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con otras citocinas tales como IL-3, 6 y 11; factor de células madre; eritropoyetina; G-CSF y GM-CSF. Dentro de regímenes de terapia de combinación, se conocen habitualmente por un experto en la materia las dosis diarias de otras citocinas, o pueden determinarse sin experimentación indebida. La terapia de combinación con EPO, por ejemplo, está indicada en pacientes anémicos con bajos niveles de EPO.

Generalmente, la dosificación de los anticuerpos administrados variará dependiendo de factores tales como la edad del paciente, su peso, altura, sexo, condición médica general e historial médico previo. Típicamente, es deseable proporcionar al receptor una dosificación de anticuerpos que esté en el intervalo de aproximadamente 1 pg/kg a 10 mg/kg (cantidad de agente/peso corporal del paciente), aunque también puede administrarse una dosificación menor o mayor según dicten las circunstancias.

La administración de anticuerpos de la invención a un sujeto puede ser intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intrapleural, intratecal, por perfusión a través de un catéter regional o por inyección intralesional directa. Cuando se administran proteínas terapéuticas por inyección, la administración puede ser por infusión continua o por emboladas individuales o múltiples.

Las vías adicionales de administración incluyen oral, de membrana mucosa, pulmonar y transcutánea. El suministro oral es adecuado para microesferas de poliéster, microesferas de zeína, microesferas proteínoideas, microesferas de policianoacrilato, y sistemas basados en lípidos (véase, por ejemplo, DiBase y Morrel "Oral Delivery of Microencapsulated Proteins," en Protein Delivery: Physical Systems, Sanders y Hendren (eds.), páginas 255-288 (Plenum Press 1997)). La viabilidad de un suministro intranasal se ejemplifica por dicho modo de administración de insulina (véase, por ejemplo, Hinchcliffe e Illum, Adv. Drug Deliv. Rev. 35: 199 (1999)). Pueden prepararse partículas secas o líquidas que comprenden anticuerpos de la invención e inhalarse con ayuda de dispersores de polvo seco, generadores de aerosol líquido o nebulizadores (por ejemplo, Pettit y Gombotz, TIBTECH 16: 343 (1998); Patton y col., Adv. Drug Deliv. Rev. 35: 235 (1999)). Este enfoque se ilustra por el sistema de tratamiento de la diabetes AERX, que es un inhalador electrónico portátil que suministra insulina aerosolizada a los pulmones. Los estudios han mostrado que se han suministrado proteínas de hasta 48.000 kDa a través de la piel a concentraciones terapéuticas con la ayuda de ultrasonido de baja frecuencia, lo que ilustra la viabilidad de la administración transcutánea (Mitrugotri y col., Science 269: 850 (1995)). El suministro transdérmico usando electroporación proporciona otro medio para administrar una molécula que tiene una actividad de unión a IL-17 e IL-23/p19 (Potts y col., Pharm. Biotechnol. 10: 213 (1997)).

Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de la invención puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles, por las que las proteínas terapéuticas se combinan en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se dice que una composición es un "vehículo farmacéuticamente aceptable" si su administración puede tolerarse por un paciente receptor. La solución salina tamponada con fosfato estéril es un ejemplo de un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otros vehículos adecuados se conocen bien por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company 1995).

Para fines de terapia, los anticuerpos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable se administran a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se dice que una combinación de una molécula terapéutica de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable se administra en una "cantidad terapéuticamente eficaz" si la cantidad administrada es fisiológicamente significativa. Un agente es fisiológicamente significativo si su presencia da como resultado un cambio detectable en la fisiología de un paciente receptor. Por ejemplo, un agente usado para tratar la inflamación es fisiológicamente significativo si su presencia alivia la respuesta inflamatoria. El tratamiento eficaz puede evaluarse de diversas maneras. En una realización, el tratamiento eficaz se determina por

inflamación reducida. En otras realizaciones, el tratamiento eficaz se nota por la inhibición de la inflamación. En otras realizaciones más, la terapia eficaz se mide por el mayor bienestar del paciente incluyendo señales tales como aumento de peso, recuperación de fuerza, reducción del dolor, desarrollo e indicaciones subjetivas del paciente de una mejor salud.

5 Una composición farmacéutica que comprende anticuerpos de la invención puede proporcionarse en forma líquida, en un aerosol o en forma sólida. Las formas líquidas se ilustran por soluciones inyectables y suspensiones orales. Las formas sólidas ejemplares incluyen cápsulas, comprimidos y formas de liberación controlada. Esta última forma se ilustra por bombas miniosmóticas e implantes (Bremer y col., *Pharm. Biotechnol.* 10: 239 (1997); Ranade, "Implants in Drug Delivery," en *Drug Delivery Systems*, Ranade y Hollinger (eds.), páginas 95-123 (CRC Press 1995); Bremer y col., "Protein Delivery with Infusion Pumps," en *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders y Hendren (eds.), páginas 239-254 (Plenum Press 1997); Yewey y col., "Delivery of Proteins from a Controlled Release Injectable Implant," en *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders y Hendren (eds.), páginas 93-117 (Plenum Press 1997)).

15 Los liposomas proporcionan un medio para suministrar polipéptidos terapéuticos a un sujeto por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intratecal, por vía intramuscular, por vía subcutánea o mediante administración oral, inhalación o administración intranasal. Los liposomas son vesículas microscópicas que consisten en una o más bicapas lipídicas que rodean compartimientos acuosos (véase, en general, Bakker-Woudenberg y col., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 12 (Supl. 1): S61 (1993), Kim, *Drugs* 46: 618 (1993), y Ranade, "Site-Specific Drug Delivery Using Liposomes as Carriers," en *Drug Delivery Systems*, Ranade y Hollinger (eds.), páginas 3-24 (CRC Press 1995)). Los liposomas son de composición similar a las membranas celulares y, como resultado, los liposomas pueden administrarse de forma segura y son biodegradables. Dependiendo del procedimiento de preparación, los liposomas pueden ser unilamelares o multilamelares, y los liposomas pueden cambiar de tamaño variando los diámetros de 0,02 μm a más de 10 μm . Puede encapsularse una diversidad de agentes en liposomas: reparto de agentes hidrófobos en las bicapas y reparto de agentes hidrófilos dentro del espacio o los espacios acuosos internos (véase, por ejemplo, Machy y col., *Liposomes In Cell Biology And Pharmacology* (John Libbey 1987), y Ostro y col., *American J. Hosp. Pharm.* 46: 1576 (1989)). Además, es posible controlar la disponibilidad terapéutica del agente encapsulado variando el tamaño del liposoma, el número de bicapas, la composición lipídica así como la carga y características de superficie de los liposomas.

30 Los liposomas pueden absorberse en prácticamente cualquier tipo de célula y después liberar lentamente el agente encapsulado. Como alternativa, un liposoma absorbido puede endocitarse por células que son fagocíticas. La endocitosis se sigue de degradación intralisosómica de lípidos liposómicos y liberación de los agentes encapsulados (Scherphof y col., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 446: 368 (1985)). Después de la administración intravenosa, típicamente los liposomas pequeños (0,1 a 1,0 μm) se captan por células del sistema reticuloendotelial, localizado principalmente en el hígado y el bazo, mientras que los liposomas mayores de 3,0 μm se depositan en el pulmón. Esta captación precedente de liposomas menores por las células del sistema reticuloendotelial se ha usado para suministrar agentes quimioterapéuticos a macrófagos y a tumores del hígado.

35 El sistema reticuloendotelial puede evitarse por varios procedimientos incluyendo saturación con grandes dosis de partículas liposómicas o inactivación de macrófagos selectiva mediante medios farmacológicos (Claassen y col., *Biochim. Biophys. Acta* 802: 428 (1984)). Además, se ha mostrado que la incorporación de fosfolípidos derivatizados con glucolípidos o polietilenglicol en membranas liposómicas da como resultado una captación significativamente reducida por el sistema reticuloendotelial (Allen y col., *Biochim. Biophys. Acta* 1068: 133 (1991); Allen y col., *Biochim. Biophys. Acta* 1150: 9 (1993)).

40 También pueden prepararse liposomas para dirigirse a células u órganos particulares variando la composición fosfolipídica o insertando receptores o ligandos en los liposomas. Por ejemplo, los liposomas preparados con un alto contenido de un tensioactivo no iónico se han usado para dirigir al hígado (Hayakawa y col., *Patente Japonesa* 04-244.018; Kato y col., *Biol. Pharm. Bull.* 16: 960 (1993)). Estas formulaciones se prepararon mezclando fosfatidilcolina de soja; α -tocoferol y aceite de ricino hidrogenado etoxilado (HCO-60) en metanol, concentrando la mezcla en vacío y después reconstituyendo la mezcla con agua. Se ha mostrado que una formulación liposómica de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) con una mezcla de esteril-glucósido derivado de soja (SG) y colesterol (Ch) se dirigen al hígado (Shimizu y col., *Biol. Pharm. Bull.* 20: 881 (1997)).

45 Como alternativa, diversos ligandos de dirección pueden unirse a la superficie del liposoma, tales como anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, carbohidratos, vitaminas y proteínas de transporte. Por ejemplo, los liposomas pueden modificarse con derivados de galactosil lípidos de tipo ramificado para dirigirse a receptores de asialoglicoproteínas (galactosa), que se expresan exclusivamente en la superficie de células del hígado (Kato y Sugiyama, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 14: 287 (1997); Murahashi y col., *Biol. Pharm. Bull.* 20: 259 (1997)). De forma similar, Wu y col., *Hepatology* 27: 772 (1998), han mostrado que el marcaje de liposomas con asialofetuína condujo a una semivida en plasma de los liposomas acertada y potenció en gran medida la captación de liposoma marcado con asialofetuína por hepatocitos. Por otro lado, la acumulación hepática de liposomas que comprenden derivados de galactosil lípido de tipo ramificado puede inhibirse por preinyección de asialofetuína (Murahashi y col., *Biol. Pharm. Bull.* 20: 259 (1997)). Los liposomas de albúmina de suero humano poliacetoniladas proporcionan otro enfoque para dirigir liposomas a células del hígado (Kamps y col., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 94: 11681 (1997)). Además, Geho, y

col. Patente de Estados Unidos N° 4.603.044, describen un sistema de suministro de vesículas liposómicas dirigidas a hepatocitos, que tiene especificidad para receptores hepato-biliares asociados con las células metabólicas especializadas del hígado.

5 En un enfoque más general para la dirección tisular, las células diana se premarcan con anticuerpos biotinilados específicos para un ligando expresado por la célula diana (Harasym y col., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 32: 99 (1998)). Después de la eliminación del plasma del anticuerpo libre, se administran liposomas conjugados con estreptavidina. En otro enfoque, los anticuerpos de dirección se unen directamente con liposomas (Harasym y col., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 32: 99 (1998)).

10 Los anticuerpos pueden encapsularse dentro de liposomas usando técnicas convencionales de microencapsulación de proteínas (véase, por ejemplo, Anderson y col., *Infect. Immun.* 31: 1099 (1981), Anderson y col., *Cancer Res.* 50: 1853 (1990), y Cohen y col., *Biochim. Biophys. Acta* 1063:95 (1991), Alving y col. "Preparation and Use of Liposomes in Immunological Studies," en *Liposome Technology*, 2ª Edición, Vol. III, Gregoriadis (ed.), página 317 (CRC Press 1993), Wassef y col., *Meth. Enzymol.* 149: 124 (1987)). Como se ha indicado anteriormente, los liposomas terapéuticamente útiles pueden contener una diversidad de componentes. Por ejemplo, los liposomas pueden comprender derivados lipídicos de poli(etilenglicol) (Allen y col., *Biochim. Biophys. Acta* 1150: 9 (1993)).

20 Se han diseñado microesferas poliméricas degradables para mantener niveles sistémicos altos de proteínas terapéuticas. Las microesferas se preparan a partir de polímeros degradables tales como poli(lactida-co-glicolida) (PLG), polianhídridos, poli(ortoésteres), polímeros de etilvinil acetato no biodegradables, en los que se atrapan proteínas en el polímero (Gombotz y Pettit, *Bioconjugate Chem.* 6: 332 (1995); Ranade, "Role of Polymers in Drug Delivery," en *Drug Delivery Systems*, Ranade y Hollinger (eds.), páginas 51-93 (CRC Press 1995); Roskos y Maskiewicz, "Degradable Controlled Release Systems Useful for Protein Delivery," en *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders y Hendren (eds.), páginas 45-92 (Plenum Press 1997); Bartus y col., *Science* 281: 1161 (1998); Putney y Burke, *Nature Biotechnology* 16: 153 (1998); Putney, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2: 548 (1998)). Las nanoesferas revestidas con polietilenglicol (PEG) también puede proporcionar vehículos para administración terapéutica de proteínas terapéuticas (véase, por ejemplo, Gref y col., *Pharm. Biotechnol.* 10: 167 (1997)).

La presente invención también contempla polipéptidos modificados químicamente que tienen actividad de unión de IL-17 e IL-23 tales como anticuerpos anti-IL-17A e IL-23/p19, en los que un polipéptido está unido con un polímero, como se ha analizado anteriormente.

30 Pueden idearse otras formas de dosificación por los expertos en la materia, como se muestra, por ejemplo, en Ansel y Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5ª Edición (Lea y Febiger 1990), Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19ª Edición (Mack Publishing Company 1995), y en Ranade y Hollinger, *Drug Delivery Systems* (CRC Press 1996).

35 Como una ilustración, pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas como un kit que comprende un recipiente que comprende un anticuerpo de la invención. Los anticuerpos de la invención pueden proporcionarse en forma de una solución inyectable para dosis individuales o múltiples, o como un polvo estéril que se reconstituirá antes de la inyección. Como alternativa, dicho kit puede incluir un dispersor de polvo seco, generador de aerosol líquido o nebulizador para administración de un polipéptido terapéutico. Dicho kit puede comprender además información escrita sobre instrucciones y uso de la composición farmacéutica. Además, dicha información puede incluir una declaración de que la composición de anticuerpos está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a IL-17 e IL-23.

40 Una composición farmacéutica que comprende anticuerpos de la invención puede proporcionarse en forma líquida, en un aerosol o en forma sólida. Las formas líquidas se ilustran por soluciones inyectables, aerosoles, gotas, soluciones topológicas y suspensiones orales. Las formas sólidas ejemplares incluyen cápsulas, comprimidos y formas de liberación controlada. Esta última forma se ilustra por bombas miniosmóticas e implantes (Bremer y col., *Pharm. Biotechnol.* 10: 239 (1997); Ranade, "Implants in Drug Delivery," en *Drug Delivery Systems*, Ranade y Hollinger (eds.), páginas 95-123 (CRC Press 1995); Bremer y col., "Protein Delivery with Infusion Pumps," en *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders y Hendren (eds.), páginas 239-254 (Plenum Press 1997); Yewey y col., "Delivery of Proteins from a Controlled Release Injectable Implant," en *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders y Hendren (eds.), páginas 93-117 (Plenum Press 1997)). Otras formas sólidas incluyen cremas, pastas, otras aplicaciones topológicas y similares.

45 Los liposomas proporcionan un medio para suministrar polipéptidos terapéuticos a un sujeto por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intratecal, por vía intramuscular, por vía subcutánea o mediante administración oral, inhalación o administración intranasal. Los liposomas son vesículas microscópicas que consisten en una o más bicapas lipídicas que rodean compartimentos acuosos (véase, en general, Bakker-Woudenberg y col., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 12 (Supl. 1): S61 (1993), Kim, *Drugs* 46: 618 (1993), y Ranade, "Site-Specific Drug Delivery Using Liposomes as Carriers," en *Drug Delivery Systems*, Ranade y Hollinger (eds.), páginas 3-24 (CRC Press 1995)). Los liposomas son de composición similar a las membranas celulares y como resultado, los liposomas pueden administrarse de forma segura y son biodegradables. Dependiendo del procedimiento de preparación, los liposomas pueden ser unilamelares o multilamelares y los liposomas pueden ser de distinto tamaño variando los

diámetros de 0,02 μm a más de 10 μm . Puede encapsularse una diversidad de agentes en liposomas: reparto de agentes hidrófobos en las bicapas y reparto de agentes hidrófilos dentro del espacio o los espacios acuosos internos (véase, por ejemplo, Machy y col., *Liposomes In Cell Biology And Pharmacology* (John Libbey 1987), y Ostro y col., *American J. Hosp. Pharm.* 46: 1576 (1989)). Además, es posible controlar la disponibilidad terapéutica del agente encapsulado variando el tamaño del liposoma, el número de bicapas, la composición lipídica, así como la carga y características de superficie de los liposomas.

Pueden idearse otras formas de dosificación por los expertos en la materia, como se muestra, por ejemplo, en Ansel y Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5ª Edición (Lea y Febiger 1990), Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19ª Edición (Mack Publishing Company 1995), y en Ranade y Hollinger, *Drug Delivery Systems* (CRC Press 1996).

La presente invención contempla antagonistas de IL-17 e IL-23 y procedimientos y usos terapéuticos que comprenden uno de dichos antagonistas como se describe en el presente documento. Dichas composiciones pueden comprender además un vehículo. El vehículo puede ser un vehículo orgánico o inorgánico convencional. Los ejemplos de vehículos incluyen agua, solución de tampón, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y similares.

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Anticuerpos que se unen con IL-17A e IL-17F

Se han descrito hibridomas que expresan anticuerpos monoclonales para IL-17A e IL-17F en la Publicación de Patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente y del mismo propietario que la presente N° 2007-0218065, publicada el 20 de septiembre de 2007 y en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de Serie 11/741.189, presentada el 27 de abril de 2007, incorporada en la presente memoria por referencia. Estos hibridomas se depositaron en el almacén de patente de la Colección Americana de Cultivos Tisulares Tipo (ATCC; Manassas VA) como depósitos originales a tenor del Tratado de Budapest y se les dio los siguientes N° de acceso de ATCC: clon 339.15.5.3 (Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987, depositado el 7 de noviembre de 2006); clon 339.15.3.6 (Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988, depositado el 7 de noviembre de 2006); y clon 339.15.6.16 (Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989, depositado el 7 de noviembre de 2006). Las regiones pesadas variables y regiones ligeras variables de los anticuerpos expresados por estos hibridomas pueden determinarse por secuenciación de aminoácidos. Los polipéptidos que comprenden las regiones variables pesadas o regiones variables ligeras también pueden separarse por técnicas de aislamiento de proteínas convencionales. Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de las regiones variables pesadas y ligeras pueden determinarse por un experto habitual en la materia. Por lo tanto, las regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada y cadena ligera y regiones variables pesadas y ligeras pueden expresarse en cultivo celular y purificarse o producirse de forma sintética.

Ejemplo 2

Anticuerpos que se unen con la subunidad p-19 de IL-13

Se identificaron anticuerpos y fragmentos de anticuerpo que se unían con IL-23p19 explorando una biblioteca de presentación de fagos diseñada de modo que la región variable de cadena ligera del anticuerpo y una parte de la región variable de cadena pesada se combinaran con ADN sintético que codificaba secuencias de anticuerpo humanas, que después se presentan en bibliotecas de fago y fagémidos como fragmentos de anticuerpo Fab (Bibliotecas de Anticuerpos Humanos Dyax®, Dyax Corp., Cambridge, MA.). Estos anticuerpos y fragmentos de anticuerpo se describen en la Solicitud de Patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente y del mismo propietario de la presente N° de Serie 11/762.738, presentada el 13 de junio de 2007 y la Publicación de WIPO Número 2007/147019, publicada el 21 de diciembre de 2007, incorporada en la presente memoria por referencia. Las secuencias de aminoácidos de las regiones variable pesada y variable ligera de estas secuencias se muestran en la Tabla 1, a continuación.

Los fragmentos de cadena variable ligera y pesada de anticuerpos pueden aislarse en un formato Fab. Estas regiones variables pueden manipularse después para generar anticuerpos, incluyendo fragmentos de unión a antígeno, tales como scFv, para IL-23p19. Usando esta tecnología se han identificado las regiones variables de Fab con respecto a sus características de unión y/o neutralización de IL-23p19 en ensayos basados en placas descritos en la Publicación de WIPO Número 2007/147019.

La Tabla 1 a continuación muestra una lista de los Fab o scFv que se unen con IL-23p19.

Tabla 1:

Nº de Grupo	Polipéptido VL SEC ID Nº	Polipéptido VH SEC ID Nº	Intervalo de FR1 Ligera	Intervalo de CDR1 Ligera	Intervalo de FR2 Ligera	Intervalo de CDR2 Ligera	Intervalo de FR3 Ligera	Intervalo de CDR3 Ligera	Intervalo de FR4 Ligera	Intervalo de FR1 Pesada	Intervalo de CDR1 Pesada	Intervalo de FR2 Pesada	Intervalo de CDR2 Pesada	Intervalo de FR3 Pesada	Intervalo de CDR3 Pesada	Intervalo de FR4 Pesada
26	7	8	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
27	9	10	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-106	107-117
28	11	12	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
29	13	14	1-22	23-36	37-51	52-58	59-90	91-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
33	15	16	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-1133	114-124
36	17	18	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
40	19	20	1-22	23-33	34-48	49-55	56-87	88-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-116	117-127
41	21	22	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
43	23	24	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
101	25	26	1-22	23-36	37-51	52-58	59-90	91-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
102	27	28	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-110	111-121
103	29	30	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
110	31	32	1-22	23-35	36-50	51-57	58-89	90-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-119	120-130
114	33	34	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
115	35	36	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
119	37	38	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-106	107-117
120	39	40	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
121	41	42	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
122	43	44	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
123	45	46	1-22	23-33	34-48	49-55	56-87	88-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-111	112-122
124	47	48	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-110	111-121
125	49	50	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-106	107-117
126	51	52	1-22	23-35	36-50	51-57	58-89	90-100	101-110	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-106	107-117
127	53	54	1-22	23-35	36-50	51-57	58-89	90-100	101-110	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-111	112-122
128	55	56	1-22	23-35	36-50	51-57	58-89	90-100	101-110	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-111	112-122
129	57	58	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
130	59	60	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
131	61	62	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
132	63	64	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-115	116-126
134	65	66	1-22	23-33	34-48	49-55	56-87	88-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-111	112-122
135	67	68	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-116	117-127
136	69	70	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
137	71	72	1-22	23-36	37-51	52-58	59-90	91-100	101-110	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
138	73	74	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118

(continuación)

Nº de Grupo	Polipéptido VL SEC ID Nº	Polipéptido VH SEC ID Nº	Intervalo de FR1 Ligera	Intervalo de CDR1 Ligera	Intervalo de FR2 Ligera	Intervalo de CDR2 Ligera	Intervalo de FR3 Ligera	Intervalo de CDR3 Ligera	Intervalo de FR4 Ligera	Intervalo de FR1 Pesada	Intervalo de CDR1 Pesada	Intervalo de FR2 Pesada	Intervalo de CDR2 Pesada	Intervalo de FR3 Pesada	Intervalo de CDR3 Pesada	Intervalo de FR4 Pesada
139	75	76	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-111	112-122
140	77	78	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-111	112-122
141	79	80	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
142	81	82	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
143	83	84	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
144	85	86	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-111	112-122
145	87	88	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
146	89	90	1-22	23-36	37-51	52-58	59-90	91-100	101-110	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-111	112-122
148	91	92	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
149	93	94	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
150	95	96	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-101	102-111	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
151	97	98	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-110	111-121
152	99	100	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-65	66-97	98-110	111-121
153	101	102	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-110	111-121
154	103	104	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
155	105	106	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-100	101-110	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
156	107	108	1-22	23-35	36-50	51-57	58-89	90-100	101-110	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
157	109	110	1-22	23-35	36-50	51-57	58-89	90-100	101-110	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
158	111	112	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
159	113	114	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
160	115	116	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
161	117	118	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
162	119	120	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
163	121	122	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
164	123	124	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
165	125	126	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
166	127	128	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
167	129	130	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-103	104-114
168	131	132	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
169	133	134	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-99	100-109	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
170	135	136	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-101	102-111	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
171	137	138	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-101	102-111	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
172	139	140	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118

ES 2 465 223 T3

(continuación)

Nº de Grupo	Polipéptido VL SEC ID Nº	Polipéptido VH SEC ID Nº	Intervalo de FR1 Ligera	Intervalo de CDR1 Ligera	Intervalo de FR2 Ligera	Intervalo de CDR2 Ligera	Intervalo de FR3 Ligera	Intervalo de CDR3 Ligera	Intervalo de FR4 Ligera	Intervalo de FR1 Pesada	Intervalo de CDR1 Pesada	Intervalo de FR2 Pesada	Intervalo de CDR2 Pesada	Intervalo de FR3 Pesada	Intervalo de CDR3 Pesada	Intervalo de FR4 Pesada
173	141	142	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
174	143	144	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-106	107-117
175	145	146	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-99	100-109	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
176	147	148	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
178	149	150	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-101	102-111	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
179	151	152	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-110	111-121
180	153	154	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
181	155	156	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-114	115-125
182	157	158	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
183	159	160	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
184	161	162	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-117	118-128
185	163	164	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-101	102-111	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-110	111-121
186	165	166	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-99	100-109	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
187	167	168	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-107	108-118
188	169	170	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-103	104-113	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-111	112-122
189	171	172	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
190	173	174	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
194	175	176	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
197	177	178	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
198	179	180	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-106	107-117
201	181	182	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-110	111-121
205	183	184	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
206	185	186	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
208		187	-	-	-	-	-	-	-	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
211	188	189	1-23	24-39	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-110	111-121
251	190	191	1-22	23-33	34-48	49-55	56-87	88-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-115	116-126
252	192	193	1-22	23-33	34-48	49-55	56-87	88-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-120	121-131
253	194	195	1-22	23-33	34-48	49-55	56-87	88-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-115	116-126
254	196	197	1-22	23-33	34-48	49-55	56-87	88-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-115	116-126
255	198	199	1-23	24-35	36-50	51-57	58-89	90-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-114	115-125
256	200	201	1-22	23-33	34-48	49-55	56-87	88-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
257	202	203	1-22	23-33	34-48	49-55	56-87	88-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-118	119-129
259	204	205	1-22	23-33	34-48	49-55	56-87	88-96	97-106	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-114	115-125
260	206	207	1-23	24-34	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-114	115-125

ES 2 465 223 T3

(continuación)

Nº de Grupo	Polipéptido VL SEC ID Nº	Polipéptido VH SEC ID Nº	Intervalo de FR1 Ligera	Intervalo de FR2 Ligera	Intervalo de CDR2 Ligera	Intervalo de FR3 Ligera	Intervalo de CDR3 Ligera	Intervalo de FR4 Ligera	Intervalo de FR1 Pesada	Intervalo de CDR1 Pesada	Intervalo de FR2 Pesada	Intervalo de CDR2 Pesada	Intervalo de FR3 Pesada	Intervalo de CDR3 Pesada	Intervalo de FR4 Pesada
261	208	209	1-23	36-50	51-57	58-89	90-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
262	210	211	1-23	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
263	212	213	1-23	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
264	214	215	1-23	35-49	50-56	57-88	89-98	99-108	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-109	110-120
265	216	217	1-23	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
266	218	219	1-23	35-49	50-56	57-88	89-99	100-109	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-108	109-119
267	220	221	1-23	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-106	107-117
270	222	223	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
271	224	225	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	3-49	50-66	67-98	99-112	113-123
272	226	227	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
273	228	229	1-23	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
274	230	231	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
275	232	233	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-138
276	234	235	1-23	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
277	236	237	1-23	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-105	106-116
278	238	239	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
279	240	241	1-22	37-51	52-58	59-90	91-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
280	242	243	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
281	244	245	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
282	246	247	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
283	248	249	1-22	37-51	52-58	59-90	91-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
284	250	251	1-22	37-51	52-58	59-90	91-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
285	252	253	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
287	254	255	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-113	114-124
288	256	257	1-22	37-51	52-58	59-90	91-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
289	258	259	1-23	40-54	55-61	62-93	94-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
290	260	ninguno	1-23	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	-	-	-	-	-	-	-
298	ninguno	261	-	-	-	-	-	-	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-115	116-126
299	262	ninguno	1-23	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	-	-	-	-	-	-	-
301	263	ninguno	1-23	35-49	50-56	57-88	89-97	98-107	-	-	-	-	-	-	-
304	264	265	1-22	37-51	52-58	59-90	91-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123
305	266	267 o 268	1-22	37-51	52-58	59-90	91-102	103-112	1-30	31-35	36-49	50-66	67-98	99-112	113-123

Ejemplo 3**Anticuerpos biespecíficos que se unen con IL-17A o IL-17F y la subunidad p19 de IL-23**

Pueden construirse anticuerpos biespecíficos a partir de las regiones variable pesada y variable ligera de anticuerpos que se unen de forma cruzada con IL-17A e IL-17F con regiones variable pesada y variable ligera de anticuerpos que se unen con la subunidad p19 de IL-23.

Como ejemplo, los anticuerpos que se unen con IL-17A o con IL-17F, que se producen por los hibridomas depositados en la ATCC descritos en el Ejemplo 1 pueden unirse con las regiones variable pesada y variable ligera de los anticuerpos anti-IL-23p19 descritos en el Ejemplo 2. Dichos anticuerpos biespecíficos pueden unirse en una diversidad de configuraciones diferentes y pueden comprender moléculas scFv en tándem (denominadas en el presente documento "tascFv"), y moléculas scFv que no están en tándem (denominadas en el presente documento "biscFv" y "BiAb").

Para la molécula de tascFv, se construyen dos moléculas scFv de modo que un scFv está amino terminal del otro en una configuración en tándem. Esto puede realizarse en cada orientación, y usarse una unión (por ejemplo, una unión de cabo lambda o una unión de cabo CH1, ambos de los cuales derivan de la secuencia nativa inmediatamente después de la región V en el Fab, o una unión Gly-Ser). El tascFv puede construirse además como una proteína de fusión para contener un componente Fc ("tascFv Fc"). Por lo tanto, la entidad de unión anti-IL-17A o anti-IL-17F puede ser la entidad scFv que está próxima o distante de un componente Fc. De forma similar, una entidad de unión anti-IL-23 puede ser la entidad scFv que está próxima o distante de un componente Fc.

La molécula de biscFv no es una configuración en tándem. En su lugar, tiene un scFv en el extremo N terminal y otro en el extremo C terminal de un Fc ("biscFv Fc"). Estas moléculas pueden realizarse con el scFv N terminal directamente fusionado con la bisagra de Fc y con un engarce corto o largo en el extremo C terminal que conecta con el segundo scFv. Estos engarces son Gly-Ser. Por lo tanto, una entidad de unión anti-IL-17A o anti-IL-17F puede ser la entidad de scFv que está en el extremo N terminal o en el extremo C terminal de un componente Fc. De forma similar, una entidad de unión anti-IL-23 puede ser la entidad scFv que está en el extremo N terminal o en el extremo C terminal de un componente Fc.

La molécula de Biab tampoco es un formato de tándem. Comprende un anticuerpo monoclonal con un scFv fusionado con el extremo C terminal de la cadena pesada. Estas moléculas pueden realizarse convirtiendo un scFv de nuevo en una cadena ligera (kappa o lambda) y una cadena pesada gamma1 con el segundo scFv conectado por un engarce Gly-Ser corto o largo. Por lo tanto, una entidad de unión anti-IL-17A o anti-IL-17F puede ser scFv que se convierte de nuevo en una cadena ligera (kappa o lambda) y una cadena pesada gamma1 o el segundo scFv fusionado con el extremo C terminal. De forma similar, una entidad de unión anti-IL-23 puede ser scFv que se convierte de nuevo en una cadena ligera (kappa o lambda) y una cadena pesada gamma1 o el segundo scFv fusionado con el extremo C terminal. Además, un Fab (bien Fab anti-IL-17A, Fab anti-IL-17F o bien Fab de unión anti-IL-23) puede fusionarse con la parte Fc en lugar de convertir un scFv de nuevo en una cadena ligera (kappa o lambda) y una cadena pesada gamma 1.

Se conocen en la técnica moléculas biespecíficas adicionales e incluyen anticuerpos de dominio variable individuales, anticuerpos de camélidos, dominios variables fusionados con la albúmina de suero humano (véase, Muller, D, y col., J. Biol. Chem. 282 (Nº 17): 12650-12660, 2007), y moléculas de inmunoglobulina de dominio variable doble (véase Publicación de Patente WIPO Nº WO/2007/024715, publicada el 1 de marzo de 2007, por Wu, Chengbin, y col.), Configuraciones de "botón en ojal" descritas por Carter, y col. (1996); configuración "scFv C terminal-IgG" descrita por Morrison, y col. (1997); configuración "scFv-Fc en tándem" descrita por Kanner, y col. (1998); configuración de "Fc diacuerpo" descrita por Kontermann, y col. (1999); configuración "scFv-Fc-scFv" descrita por Barbas, y col. (2003).

Ejemplo 4**Protocolo de ensayo de unión competitiva de mAb de IL-17A/F**

Para evaluar la capacidad de los anticuerpos de unión cruzada anti-IL-17A / anti-IL-17F de la presente invención para unirse con los ligandos IL-17A e IL-17F, se utiliza un ensayo de unión competitiva basado en citometría de flujo. La incubación de una línea celular BHK transfectada de forma estable con IL-17RC de longitud completa en presencia de los ligandos IL-17A o IL-17F, y un anticuerpo de IL-17A/F de la presente invención dirigido para unirse con los ligandos permite la detección y cuantificación relativa del ligando unido a la superficie celular (y por lo tanto no unido con el anticuerpo). La biotilación del ligando permite la detección por FACS usando un fluoróforo conjugado con Estreptavidina secundario. Una reducción del ligando unido a célula sobre una valoración del anticuerpo se registra como una reducción en la fluorescencia media de las células.

Se premezclan individualmente ligandos biotilados a 1 ug/ml con cantidades de valoración del anticuerpo en medio de tinción (HBSS + BSA 1 % + NaAzida 0,1 % + HEPES 10 mM) en volúmenes de 100 ul y se incuban a TA durante 15 minutos. Se prepara una línea celular BHK transfectada de forma estable con IL17RC de longitud completa para tinción de ligandos por resuspensión con Versene (Invitrogen cat. 15040-066), equilibrado hasta 2×10^5 células/100

ul, sedimentado y resuspensión en la premezcla de ligando/anticuerpo. Se incuban células teñidas a 4 °C durante 30 minutos, se lavan 1x en medio de tinción y se tiñen con Estreptavidina-PE (BD Pharmingen cat. 554061) a una relación 1:100. Las células se incuban a 4 °C en oscuridad durante 30 minutos, se lavan 2x en medio de tinción y se resuspenden en una relación 1:1 de medio de tinción y Cytotfix (BD Bioscience 554655). El Citómetro de Flujo BD LSRII o un instrumento similar se usa para la recogida y análisis de los datos. El software calcula la CI50 para cada curva. Los anticuerpos que tienen un valor de CI50 similar a los de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987 (clon 339.15.5.3), la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988 (clon 339.15.3.6), y la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989 (clon 339.15.6.16), será eficaz en la inhibición, reducción o neutralización de los efectos de IL-17A o IL-17F y por lo tanto será útil en procedimientos para inhibir la inflamación en un mamífero que comprende administrar un antagonista de IL-23 y un antagonista de IL-17A o IL-17F al mamífero, en el que el antagonista de IL-17A o IL-17F puede unirse con IL-17A o IL-17F. En este ensayo, la CI50 (ug/ml) contra IL-17A estaba entre 28 y 38 (es decir 28 ug/ml, 35 ug/ml y 38 ug/ml). En este ensayo, la CI50 contra IL-17F estaba entre 3,5 y 3,6 ug/ml. Se contemplan valores de CI50 contra IL-17A y IL-17F entre 2 ug/ml y 380 ug/ml por la presente invención.

15 Ejemplo 5

Inhibición de la activación por IL-17A humana e IL-17AF humana en células Nih3t3 murinas usando un antagonista para IL-17A o IL-17F humana.

Se transfectó de forma estable una línea celular de nih3t3 murina con la construcción indicadora kz170 (nfb), que contenía un marcador seleccionable por neomicina. Véase, Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Serie 11/762.728, presentada el 13 de junio de 2007. Esta línea celular, o una similar, puede usarse para determinar los niveles de CE50 de los anticuerpos que se unen con IL-17A o IL-17F.

Se usan anticuerpos para IL-17A humana como antagonistas de la activación por IL-17A humana o IL-17AF humana de elementos de nfb en un ensayo de luciferasa. En este ensayo, se miden los niveles de CE50 de la activación de nfb mediada por IL-17A o IL-17AF humana en la línea celular de ensayo nih3t3/kz170 murina. Para anticuerpos altamente eficaces, cuando se usa a una concentración de aproximadamente 10 µg/ml, el anticuerpo puede neutralizar completamente la actividad inducida por IL-17A o IL-17AF humana, reduciéndose la inhibición de la actividad de una manera dependiente de dosis a las menores concentraciones. Un mAAb de control negativo del mismo isotipo, ensayado a las concentraciones descritas anteriormente, no proporcionó inhibición de la actividad. Estos resultados demuestran que los anticuerpos contra IL-17A o IL-17F son capaces de antagonizar la actividad de las citocinas pro-inflamatorias IL-17A e IL-17F.

Ejemplo 6

Bioensayo para la neutralización de la producción de citocinas inducida por hIL-17 en células epiteliales de las vías respiratorias pequeñas humanas (Bioensayo de SAEC IL-12 PHA)

El tratamiento de células epiteliales de las vías respiratorias pequeñas humanas (SAEC) con rhIL-17 induce la producción de citocinas G-CSF, IL-6 e IL-8, que, a su vez, desempeña un papel en la patología asociada con las enfermedades para las que sería eficaz un anticuerpo neutralizador biespecífico que comprenda un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se una de forma cruzada con IL-17A e IL-17F y un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se una con IL-23p19. La capacidad de cualquiera de las entidades neutralizadoras descritas en el presente documento para inhibir la producción mediada por IL-17 de estas citocinas se mide en este bioensayo, que es de este modo predictivo de la eficacia *in vivo* contra estas citocinas también.

Procedimiento: Se siembras SAEC (células y medio de crecimiento obtenidos de Cambrex, Inc.) a 8.000 células/pocillo en placas multipocillo de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos, y se sitúan en un incubador de CO₂ al 5 % a 37 °C. Al día siguiente, las células se tratan con un intervalo de dosis de la entidad neutralizadora en combinación con rhIL-17 10-20 ng/ml. El ligando y la entidad neutralizadora se incuban juntos durante 30 minutos a 37 °C antes de añadirlos a las células. Se preparan pocillos por duplicado o triplicado para cada dosis. Después de 24-48 horas, se recogen los sobrenadantes, y se almacenan a -80 °C si no se usan directamente. Antes de tomar los sobrenadantes, se exploran los pocillos por microscopio invertido para observar qué pocillos tienen muerte celular considerable. Esos pocillos no se incluyen en los cálculos finales. Después se ensayan los sobrenadantes con respecto a citocinas huG-CSF, hIL-6 y hIL-8 en un sistema de ensayo basado en perlas múltiples (Bio-Rad Laboratories) y se determina la CI50.

En presencia de rhIL-17, los anticuerpos que se unen de forma cruzada con IL-17A o IL-17F son eficaces en la reducción de la producción de citocinas con valores de CI50 que varían de 0,1-100 nM.

Ejemplo 7**Bioensayo para la neutralización de producción de citocinas G-CSF e IL-6 inducida por hIL17A en células de glioblastoma humano U373MG y U87MG**

5 El tratamiento con rhIL-17A induce la producción de citocina IL-6 en células de glioblastoma humano U373MG y de las citocinas G-CSF e IL-6 en células de glioblastoma humano U87MG. Las líneas celulares están disponibles de proveedores comerciales tales como ATCC (Manassas, VA). Estas citocinas, a su vez, desempeñan un papel en la patología asociada con las enfermedades para las que serían eficaces los antagonistas de IL-17A e IL23p19. La capacidad de cualquiera de los antagonistas que se ha descrito en el presente documento que inhiben la producción de G-CSF e IL-6 mediada por rhIL-17A se mide en este bioensayo, que es de este modo predictivo de la eficacia *in vivo* contra esta citocina también.

10 Procedimiento: Se siembran células en medio (MEM con sales de Earle, FCS 10 %, L-glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM, NEAA 100 μ M) a 3.000-7.000 células/pocillo en placas multipocillo de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos y se sitúan en un incubador de CO₂ al 5 %, a 37 °C desde 1 h hasta durante una noche. Se preparan dosis de las entidades neutralizadoras en medio de cultivo con concentración de FCS reducida al 2 %. Las células se tratan con un intervalo de dosis de la entidad neutralizadora en combinación con rhIL-17A 0,20-0,5 nM. El ligando y la entidad neutralizadora se incuban juntos durante 30 minutos a 37 °C antes de añadir a las células. Los sobrenadantes se recogen después de 24 horas y se ensayan con respecto a huG-CSF y huIL-6 usando un sistema de ensayo basado en perlas (Bio-Rad Laboratories) y se determina la CI50.

15 En presencia de rhIL-17A, los antagonistas anti-IL-17A son eficaces en la reducción de la producción de citocina huIL-6 por células U373MG, con valores de CI50 que varían de 2,3 a 4,5 nM. Para células U87MG, la neutralización de la producción de citocinas huG-CSF con valores de CI50 que varían de 0,17 a 0,52 nM es eficaz.

Ejemplo 8**Bioensayo de IL-12**

25 PBMC de leucoféresis: Para obtener un grupo uniforme de PBMC, donantes humanos normales se sometieron a aféresis voluntaria. Las PBMC de leucoféresis se vierten en un frasco de plástico de 500 ml estéril, se diluyen a 400 ml con PBS a temperatura ambiente + EDTA 1 mM y se transfieren a tubos cónicos de 250 ml. Los tubos de 250 ml se centrifugan a 1500 rpm durante 10 minutos para sedimentar las células. Después el sobrenadante celular se retira y se descarta. Los sedimentos celulares se combinan y se suspenden después en 400 ml de PBS + EDTA 1 mM. La suspensión celular (25 ml/tubo) se superpone en Ficoll (20 ml/tubo) en tubos cónicos de 50 ml. Los tubos se centrifugan a 2000 rpm durante 20 minutos a temperatura ambiente. La capa de interfaz ("capa leucocítica") que contiene los glóbulos blancos y plaquetas residuales se recoge, se agrupa y se lava repetidas veces con PBS + EDTA 1 mM hasta que se han retirado la mayoría de las plaquetas. Los glóbulos blancos se suspenden en 100 ml de medio de Crioconservación elevado (RPMI 70 % + FCS 20 % + DMSO 10 %) y se distribuyen en cryovials estériles (1 ml de células/frasco). Los cryovials se colocan en un congelador a -80 °C durante 24 horas antes de su transferencia a un congelador de nitrógeno líquido. El rendimiento de glóbulos blancos de una aféresis típica es de 0,5 – 1,0 x 10¹⁰ células. Las células de aféresis procesadas de esta manera contienen linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK, monocitos y células dendríticas.

30 Preparación de blastos de PHA: Los linfocitos T deben activarse para expresar el receptor de IL-12 y poder responder a IL-12 e IL-23. Las PBMC de leucoféresis crioconservadas se descongelan, se transfieren a un tubo cónico de 50 ml estéril, se lavan una vez con 50 ml de RPMI caliente + FBS inactivado por calor al 10 % + DNAsa I 1 μ g/ml (Calbiochem), se resuspenden en 50 ml de medio de RPMI/FBS/DNAsa y se incuban en un baño a 37 °C durante al menos 1 hora para permitir que las células se recuperen de la descongelación. Las células se centrifugan después y se descarta el sobrenadante celular. El sedimento celular se resuspende en RPMI + FBS 10 % y se distribuye en matraces de cultivo tisular de 75 cm² estériles (1 x 10⁷ células/matraz en 40 ml/matraz). Se añade PHA-L (reserva de 5 mg/ml en PBS) a las células a una concentración final de 5 μ g/ml. Las células se cultivan después a 37 °C en un incubador humidificado durante un total de 5 días. Las células se "dejan reposar" para algunos experimentos recogiendo las células por la tarde del día 4, reemplazando el medio de cultivo con RPMI nuevo + FBS 10 % sin PHA-L (40 ml/matraz) y devolviendo las células a sus matraces e incubando a 37 °C las células en un incubador humidificado durante el resto del periodo de cultivo de 5 días.

40 Bioensayos de IL-12 e IL-23: Se han establecido tres ensayos *in vitro* para la detección de bioactividad de IL-12 e IL-23 humana en linfocitos T humanos normales: 1) producción de IFN-gamma y MIP-1alfa, 2) proliferación (incorporación de [3H]) y 3) activación de STAT3. Se recogen blastos de PHA humanos (linfocitos T activados) el día 5 de cultivo, se suspenden en RPMI nuevo + FBS 10 % y se siembran al número de células deseado por pocillo en placas de 96 pocillos.

55 La inclusión de un ensayo de IL-12 se usa para determinar la especificidad de las entidades neutralizadoras descritas en el presente documento para IL-23p19 y no IL-12.

Para el ensayo de producción de IFN-gamma, las células se siembran a 1×10^6 /pocillo en placas de 96 pocillos de fondo plano. Las células se cultivan a 37 °C en un volumen final de 200 ul/pocillo con medio solamente, IL-12 humano solamente (10 ng/ml; R & D Systems), IL-12 humano solamente (dosis graduadas; Invitrogen), IL-23 humana solamente (dosis graduadas; realizadas de forma interna; derivadas de CHO), mAb anti-CD28 humano solamente (dosis graduadas; clon 28.2, e-Biosciences) o cada citocina en combinación con mAb anti-CD28 humano. Se preparan pocillos por triplicado para cada condición de cultivo. Para el ensayo de producción de IFN-gamma, se recogen sobrenadantes celulares (120 ul/pocillo) después de 24-48 horas de cultivo de las células a 37 °C en un incubador humidificado. Se miden las concentraciones de IFN-gamma y MIP-1alfa humanos en estos sobrenadantes (agrupados para cada triplicado) usando un kit de ELISA basado en perlas Luminex comercial (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se potencian los efectos de IL-23 en la producción de IFN-gamma y MIP-1alfa cultivando las células con mAb anti-CD3 humano inmovilizado en placas (5 ug/ml) y mAb anti-CD28 humano soluble (1 ug/ml) así como recogiendo los sobrenadantes 120 ul/pocillo después de 48 horas de cultivo a 37 °C de las células en un incubador humidificado. Se miden las concentraciones de IFN-gamma humano en estos sobrenadantes (agrupados para cada triplicado) usando un kit de ELISA basado en perlas Luminex comercial (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Para el ensayo de incorporación de [3H] las células se siembran a 2×10^5 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo en U. Las células se cultivan a 37 grados C durante 72 horas. Las células se someten a pulsos de 1 μ Ci/pocillo de [3H]-Timidina (Amersham) durante las últimas 8 horas de este periodo de cultivo. Las células se recogen después en filtros de fibra de vidrio y se cuantifican las CPM de [3H] incorporado usando un contador beta (Topcount NXT, Packard).

Para cada uno de estos parámetros de puntos finales anteriores, se observa la neutralización eficaz de la actividad mediada por IL-23 en presencia de entidades neutralizadoras anti-IL23p19 descritas en el presente documento a valores de CI50 que varían de 0,1 a 100 nM. La ausencia de efecto de los antagonistas anti-IL-23p19 en la neutralización de los efectos mediados por IL-12, indica especificidad de los antagonistas para IL-23p19.

Bioensayo de STAT3: Para el Bioensayo de STAT3 las células se siembran a 2×10^5 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo en U. Se preparan diluciones en serie de IL-12 humana (R&D) o IL-23 humana recombinante (material derivado de CHO interno o material heterodimérico de insecto de eBioscience) en medio de ensayo (RPMI 1640 con L-Glutamina más suero bovino fetal al 10 %), se añaden a las placas que contienen las células y se incuban juntas a 37 °C durante 15 minutos. Adicionalmente, el ensayo también se usa para medir la neutralización de la actividad de IL-12 e IL-23 usando reactivos neutralizadores disponibles en el mercado (como "controles") o las entidades neutralizadoras que contienen anti-IL-23p19 descritas en el presente documento. Una concentración semi-máxima (CE50, concentración eficaz al 50 por ciento) de IL-12 o IL-23 se combina con diluciones en serie de anticuerpo monoclonal anti-IL-12 p40 humano (Pharmingen), anticuerpo policlonal anti-IL-23p19 humano (R&D, AF1716), Receptor Soluble de IL-23R-Fc humano, o cualquiera de las entidades neutralizadoras descritas en el presente documento, y se incuban juntos a 37 °C durante 30 minutos en medio de ensayo antes de la adición a las células. Después de la pre-incubación, se añaden tratamientos a las placas que contienen las células y se incuban juntos a 37 °C durante 15 minutos.

Después de la incubación, las células se lavan con tampón de lavado helado y se ponen en hielo para detener la reacción, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Kit de Lisis Celular BIO-PLEX, BIO-RAD Laboratories, Hercules, CA). Después las células se sedimentan por centrifugación a 2000 rpm a 4 °C durante 5 minutos antes de retirar el medio. Se añade tampón de lisis 50 ul/pocillo a cada pocillo; los lisados se pipetea arriba y abajo cinco veces en hielo, después se agitan en un agitador de plataforma de microplacas durante 20 minutos a 300 rpm y 4 °C. Las placas se centrifugan a 4500 rpm a 4 °C durante 20 minutos. Los sobrenadantes se recogen y transfieren a una nueva placa de microtitulación para almacenamiento a -20 °C.

Se combinan perlas de captura (Ensayo de Fosfo-STAT3 BIO-PLEX, BIO-RAD Laboratories) con 50 μ l de lisados diluidos 1:1 y se añaden a una placa de filtro de 96 pocillos de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Kit de Detección de Fosfoproteína BIO-PLEX, BIO-RAD Laboratories). La placa cubierta con papel de aluminio se ha incubado durante una noche a temperatura ambiente, con agitación a 300 rpm. La placa se transfiere a un aparato de vacío de microtitulación y se lava tres veces con tampón de lavado. Después de la adición de anticuerpo de detección 25 ul/pocillo, la placa cubierta con papel de aluminio se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación a 300 rpm. La placa se filtra y se lava tres veces con tampón de lavado. Se añade estreptavidina-PE (50 ul/pocillo) y la placa cubierta de papel de aluminio se incuba a temperatura ambiente durante 15 minutos con agitación a 300 rpm. La placa se filtra y se lava dos veces con tampón de resuspensión de perlas. Después del lavado final, las perlas se resuspenden en 125 ul/pocillo de tampón de suspensión de perlas, se agita durante 30 segundos y se lee en un lector de matrices (BIO-PLEX, BIO-RAD Laboratories) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los datos se analizan usando software analítico (BIO-PLEX MANAGER 3.0, IO-RAD Laboratories).

Los aumentos del nivel del factor de transcripción STAT3 fosforilado presente en los lisados son indicativos de una

interacción de receptor de IL-12 o IL-23-ligando. Para el ensayo de neutralización, las reducciones del nivel de factor de transcripción STAT3 fosforilado presente en los lisados son indicativas de neutralización de la interacción de receptor de IL-12 o IL-23-ligando. Se calculan los valores de CI50 (concentración inhibitoria al 50 por ciento) usando el software GraphPad Prism®4 (Graph-Pad Software, Inc., San Diego CA) y se expresan como relaciones molares para cada reactivo y/o entidad neutralizadora en el ensayo de neutralización.

Las entidades neutralizadoras anti-IL-23p19 eficaces son iguales o mejores que los reactivos disponibles en el mercado en la neutralización de los efectos de rhIL-23 e inhiben específicamente rhIL-23 y no IL-12.

Ejemplo 9

Bioensayo de IL-12

10 Bioensayo para la neutralización de la producción de IL-17A e IL-17F mediada por IL-23 humana en esplenocitos murinos

La IL-23 humana recombinante (rhIL-23) induce la producción de IL-17A e IL-17F en esplenocitos murinos. Para evaluar antagonistas para IL-23, se examina la neutralización de la producción de IL-17A e IL-17F en esplenocitos murinos tratados con rhIL-23. Los antagonistas de rhIL-23 se comparan con el anticuerpo neutralizador comercial anti-IL-12p40 (Pharmingen, Franklin Lakes, NJ).

Protocolo experimental: Se prepara una suspensión de células individuales de esplenocitos a partir de bazo completos recogidos de ratones C57BL/6 o BALB/c. Después de la lisis de glóbulos rojos con tampón ACK (KHCO₃ 0,010 M, EDTA 0,0001 M, NH₄Cl 0,150 M), los esplenocitos se lavan y se resuspenden en tampón de RPMI (que contiene aminoácidos no esenciales 1 %, Piruvato Sódico 1 %, HEPES 2,5 mM, L-glutamina 1 %, 2-mercaptoetanol 0,00035 %, Pen/Estrep 1 %, FCS 10 % e IL-2 humana 50 ng/ml (R&D Systems, Minneapolis, MN)). Las células se siembran a 500.000 células por pocillo en una placa de fondo redondo de 96 pocillos. En una placa separada, se preincuba rhIL-23 a una concentración de 10 pM durante 30-90 minutos a 37 °C con diluciones en serie triples de los antagonistas. Las concentraciones de los antagonistas varían de 0 a 343 nM. El ligando de IL-23 más los antagonistas se añaden después a los esplenocitos y se incuban a 37 °C, CO₂ 5 % durante 24-72 horas. Los sobrenadantes se recogen y se congelan a -80 °C hasta que están listos para procesar. Los niveles de proteína IL-17A e IL-17F en los sobrenadantes se miden usando ELISA de tipo sándwich basado en perlas. Se usa un kit comercial (Upstate, Charlottesville, VA) para medir la proteína IL-17A. Se usa un ELISA basado en perlas desarrollado de forma interna usando un anticuerpo para IL-17F (R&D) conjugado con una perla para medir IL-17F. Los valores de CI50 para cada antagonista se calculan como la cantidad de antagonista necesario para neutralizar el 50 % de la actividad de rhIL-23.

En presencia de rhIL-23, los anticuerpos anti-IL-23p19 son eficaces en la reducción de la producción de IL-17A e IL-17F con valores de CI50 en el intervalo de 0,27 – 100,0 nM.

Ejemplo 10

35 Incidencia y progresión de la enfermedad en encefalomiелitis alérgica experimental (EAE) de ratón como un modelo de IL-23 humana recombinante (rhIL-23) de esclerosis múltiple

A) Modelo de Encefalomiелitis Alérgica de Ratón (EAE)

Para estudiar el mecanismo y evaluar los efectos de terapias potenciales para esclerosis múltiple, se usa habitualmente el modelo animal de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE). Para el modelo de EAE recidivante-remitente, se inmunizan por vía subcutánea ratones SJL hembra de 9 a 10 semanas de edad (Jackson o Charles River Labs) con péptido proteolipídico (PLP) emulsionado en adyuvante completo de Freund, y con toxina pertussis intravenosa. En un periodo de aproximadamente 6 a 23 días, los animales comienzan a mostrar síntomas de pérdida de peso y parálisis que son característicos de este modelo. El alcance de la enfermedad se evalúa diariamente en los ratones tomando sus pesos corporales y asignando una puntuación clínica (0-8) a cada ratón, como se detalla posteriormente. El patrón típico de síntomas de enfermedad en ratones inmunizados, pero no tratados de otro modo, es uno de pérdida de peso y parálisis, seguido de un periodo de remisión de síntomas de enfermedad, y una recaída posterior de los síntomas de enfermedad. Resulta un patrón de recaídas y remisiones de síntomas de enfermedad, que también se encuentra en seres humanos con este tipo de esclerosis múltiple, conocida como enfermedad recidivante-remitente. La esclerosis múltiple progresiva crónica y progresiva secundaria también son indicios diana de esta combinación terapéutica de un anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F e IL-23/p19 tal como un anticuerpo biespecífico o scFV como se describe en la presente invención. Estos últimos tipos de esclerosis múltiple se ensayan de una manera similar usando péptido MOG35-55 en ratones C57BL/6, en lugar de PLP en ratones SJL.

Se administran anticuerpos monoclonales neutralizadores a ratones IL-17A e IL-23p19 por separado o como una combinación terapéutica, durante la remisión del primer pico de síntomas de enfermedad de EAE. Los anticuerpos se suministran como inyecciones intraperitoneales cada dos días, o como un régimen de dosificación similar. Los grupos reciben 25, 50 o 100 ug de cada anticuerpo, solos o como una terapia de combinación, por animal por dosis,

y los grupos de control reciben el control de vehículo PBS (Life Technologies, Rockville, MD) o control de isotipo de anticuerpo.

B) Control de la Enfermedad

5 Los animales pueden comenzar a mostrar señales de parálisis y pérdida de peso entre aproximadamente 6 y 23 días después de las inmunizaciones con PLP o MOG35-55. La mayoría de los animales desarrollan síntomas en un periodo de 11 – 17 días de las inmunizaciones, pero algunos pueden mostrar síntomas antes o después de esto.

Todos los animales se observan, se pesan y se les asigna una puntuación clínica diariamente para evaluar el estado de la enfermedad.

C) Puntuación Clínica

10 La Puntuación Clínica se mide de la siguiente manera: 0 = Normal; sano; 1 = leve debilidad de la cola (la punta de la cola no se curva); 2 = parálisis de la cola (incapaz de mantener la cola recta); 3 = parálisis de la cola y balanceo leve; 4 = parálisis de la cola y balanceo grave; 5 = parálisis de la cola y parálisis de una extremidad; 6 = parálisis de la cola y parálisis de 2 extremidades cualesquiera; 7 = tetraparesis (las 4 extremidades paralizadas); y 8 = moribundo o muerto.

15 Se recoge sangre mediante el experimento para controlar los niveles en suero de citocina y los niveles de otros mediadores de enfermedad. En el momento de la eutanasia, se recoge sangre para el suero, y se recoge el cerebro y la médula espinal en NBF 10 % para histología. En animales separados, se recogen tejidos (incluyendo ganglios linfáticos, cerebro, médula espinal, bazo y otros) para la cuantificación de ARNm por PCR en tiempo real cuantitativa TaqMan.

20 D) Resultados

25 Los grupos de ratones (n=13-15 cada uno) que reciben la combinación terapéutica de anticuerpos monoclonales neutralizadores para IL-17 e IL-23/p19 se caracterizan por una reducción significativa ($p < 0,05$) en la gravedad de enfermedad como se demuestra por reducciones significativas ($p < 0,05$) en la puntuación clínica y pérdida de peso corporal en comparación con ratones tratados con PBS, uno de los anticuerpos solos a dosis similares a las usadas en la combinación, o anticuerpos de control de isotipo. Además, los ratones tratados con la combinación de anticuerpos terapéuticos, es decir, un anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F e IL-23p19 puede mostrar una ausencia completa de recaída de enfermedad.

30 También serán eficaces reducciones significativas en las concentraciones de IL-6, IL-13, IL-17A, IL-23, G-CSF y TNF- α en suero en comparación con ratones tratados con PBS. Las muestras se recogen en el mismo punto temporal después del pico de la primera aparición de enfermedad y después del mismo número de dosis de anticuerpo. Se recogen ganglios linfáticos de drenaje de los ratones en este mismo punto temporal y se cultivan durante 24 h con PLP139-151.

35 Por lo tanto, la combinación terapéutica de un anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F e IL-23/p19 puede ser más eficaz en el tratamiento de EAE como un modelo de esclerosis múltiple humana. La combinación terapéutica puede reducir síntomas clínicos de enfermedad y actúa al nivel molecular para reducir la inflamación, infiltrados inflamatorios, citocinas/quimiocinas inflamatorias y otros mecanismos que se sabe que se ven afectados de este manera.

Ejemplo 11

Incidencia y Progresión de la Enfermedad en Colitis Murina de Ratón

40 IL-23 e IL-17 son agentes importantes en la colitis murina e IBD humana, mediante las acciones de linfocitos Th17. IL-23 e IL-17 están reguladas positivamente en colitis e IBD, y la neutralización de una de las citocinas solamente es eficaz en varios modelos animales de colitis (Fujino y col., Gut, 2003, 52: 65-70; Schmidt y col., Inflamm Bowel Dis. 2005, 11: 16-23; Yen y col, J Clin Invest. 2006, 116: 1310-1316; Zhang y col., Inflamm Bowel Dis. 2006, 12: 382-388; Kullberg y col., J Exp Med. 2006, 203: 2485-94.). Dado que IL-23 es importante para el mantenimiento, la diferenciación y/o la inducción de linfocitos Th17, la neutralización de ambas citocinas sería más eficaz en la reducción de enfermedad que una de las citocinas por sí sola.

50 Procedimientos: Para este experimento, se usan 40 ratones hembra C57BL/10 (obtenidos de Harlan). El día -5, se trata a los ratones por vía tópica con 200 μ l de oxazolona 3,0 % (p/v) en 100 % de etanol ("sensibilización") en el abdomen. El día 0, todos los ratones reciben inyecciones intrarrectales (120 μ l cada una) de oxazolona 2,0 % (p/v) en 50 % de etanol bajo anestesia de gas de isoflurano ligera ("exposición"). Los ratones se controlan con respecto a enfermedad usando una puntuación de Índice de Actividad de Enfermedad (DAI), que incluye consistencia de las heces, peso corporal y sangre en las heces. Para los tratamientos con mAb, se administra a los ratones uno de los siguientes, mediante inyección i.p. los días -5, -3 y -1: PBS, 50 μ g de anti-IL-17 de ratón neutralizador, 50 μ g de mAb anti-IL-23p19 de ratón neutralizador o una combinación de los mAb anti-IL17 + IL-23p19.

Los ratones se sacrifican el día 2. Se recoge el suero y se almacena para su análisis posterior; los cólones se retiran y se observan con respecto a cualquier señal general de colitis (lesión, acortamiento del colon y engrosamiento de las paredes del colon). Después los cólones se cortan longitudinalmente y se procesan para histología y para cultivos de colon de 24 h.

- 5 Una reducción significativa de la puntuación de DAI y mejora significativa en la morfología histológica (por ejemplo, daño colónico reducido e inflamación reducida, colon acortado) en ratones tratados con la combinación de anticuerpos anti-IL-17 + anti-IL-23p19, en comparación con PBS y uno de los mAb solo mostraría tratamiento eficaz.

Cláusulas

- 10 1. Un procedimiento para inhibir la inflamación en un mamífero que comprende administrar un antagonista de IL-23 y un antagonista de IL-17A o IL-17F al mamífero, en el que el antagonista de IL-17A o IL-17F puede unirse con IL-17A o IL-17F.
2. El procedimiento de la cláusula 1, en el que el antagonista de IL-17A o IL-17F es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.
3. El procedimiento de la cláusula 2, en el que el antagonista de IL-23 se une con la subunidad p19.
- 15 4. El procedimiento de la cláusula 3, en el que el antagonista de IL-23 es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.
5. Un procedimiento para tratar la enfermedad caracterizada por expresión elevada de IL-17A, IL-17F o IL-23 en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un antagonista de IL-17A, IL-17F e IL-23.
- 20 6. Un antagonista de IL-23 y de IL-17A o IL-17F que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23 como se muestra en SEC ID N°: 4 y que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A como se muestra en SEC ID N°: 2 o que se une con IL-17F como se muestra en SEC ID N°: 6.
- 25 7. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A es un anticuerpo de reacción cruzada que se une con IL-17F.
8. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F comprende una secuencia de aminoácidos de HCDR1, una secuencia de aminoácidos de HCDR2 y una secuencia de aminoácidos de HCDR3 de la región pesada variable seleccionada del grupo que consiste en:
- 30 a) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987;
b) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y
c) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989
y en el que la región ligera variable comprende una secuencia de aminoácidos de LCDR1, una secuencia de aminoácidos de LCDR2 y una secuencia de aminoácidos de LCDR3 de la región ligera variable seleccionada
- 35 del grupo que consiste en:
d) la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987;
e) la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y
f) la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989.
- 40 9. El procedimiento o el antagonista de la cláusula 8, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F comprende una secuencia de aminoácidos de la región pesada variable seleccionada del grupo que consiste en:
- a) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987;
b) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y
c) la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989.
- 45 10. El procedimiento o el antagonista de la cláusula 8, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F comprende una secuencia de aminoácidos de la región ligera variable seleccionada del grupo que consiste en:
- 50 a) la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987;
b) la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y
c) la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989.

11. El procedimiento o el antagonista de la cláusula 8, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A o IL-17F comprende una secuencia de aminoácidos de la región pesada variable y una secuencia de aminoácidos de la región ligera variable y en el que la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 a) la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987;
- b) la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y
- 10 c) la secuencia de aminoácidos de la región pesada variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989
- y en el que la región ligera variable comprende la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable selecciona del grupo que consiste en:
- d) la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7987;
- 15 e) la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y
- f) la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable del hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7989.

12. El procedimiento o el antagonista de la cláusula 8, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es humanizado.

13. El procedimiento o el antagonista de la cláusula 8, en el que dicho anticuerpo es quimérico.

14. El procedimiento o el antagonista de la cláusula 8, en el que el fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en Fv, Fab, Fab', F(ab)₂ y F(ab')₂.

15. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23 comprende una secuencia de aminoácidos de HCDR1, una secuencia de aminoácidos de HCDR2 y una secuencia de aminoácidos de HCDR3 de la secuencia de aminoácidos de región pesada variable como se muestra en SEC ID N°: 8, SEC ID N°: 10, SEC ID N°: 12, SEC ID N°: 14, SEC ID N°: 16, SEC ID N°: 18, SEC ID N°: 20, SEC ID N°: 22, SEC ID N°: 24, SEC ID N°: 26, SEC ID N°: 28, SEC ID N°: 30, SEC ID N°: 32, SEC ID N°: 34, SEC ID N°: 36, SEC ID N°: 38, SEC ID N°: 40, SEC ID N°: 42, SEC ID N°: 44, SEC ID N°: 46, SEC ID N°: 48, SEC ID N°: 50, SEC ID N°: 52, SEC ID N°: 54, SEC ID N°: 56, SEC ID N°: 58, SEC ID N°: 60, SEC ID N°: 62, SEC ID N°: 64, SEC ID N°: 66, SEC ID N°: 68, SEC ID N°: 70, SEC ID N°: 72, SEC ID N°: 74, SEC ID N°: 76, SEC ID N°: 78, SEC ID N°: 80, SEC ID N°: 82, SEC ID N°: 84, SEC ID N°: 86, SEC ID N°: 88, SEC ID N°: 90, SEC ID N°: 92, SEC ID N°: 94, SEC ID N°: 96, SEC ID N°: 98, SEC ID N°: 100, SEC ID N°: 102, SEC ID N°: 104, SEC ID N°: 106, SEC ID N°: 108, SEC ID N°: 110, SEC ID N°: 112, SEC ID N°: 114, SEC ID N°: 116, SEC ID N°: 118, SEC ID N°: 120, SEC ID N°: 122, SEC ID N°: 124, SEC ID N°: 126, SEC ID N°: 128, SEC ID N°: 130, SEC ID N°: 132, SEC ID N°: 134, SEC ID N°: 136, SEC ID N°: 138, SEC ID N°: 140, SEC ID N°: 142, SEC ID N°: 144, SEC ID N°: 146, SEC ID N°: 148, SEC ID N°: 150, SEC ID N°: 152, SEC ID N°: 154, SEC ID N°: 156, SEC ID N°: 158, SEC ID N°: 160, SEC ID N°: 162, SEC ID N°: 164, SEC ID N°: 166, SEC ID N°: 168, SEC ID N°: 170, SEC ID N°: 172, SEC ID N°: 174, SEC ID N°: 176, SEC ID N°: 178, SEC ID N°: 180, SEC ID N°: 182, SEC ID N°: 184, SEC ID N°: 186, SEC ID N°: 187, SEC ID N°: 189, SEC ID N°: 191, SEC ID N°: 193, SEC ID N°: 195, SEC ID N°: 197, SEC ID N°: 199, SEC ID N°: 201, SEC ID N°: 203, SEC ID N°: 205, SEC ID N°: 207, SEC ID N°: 209, SEC ID N°: 211, SEC ID N°: 213, SEC ID N°: 215, SEC ID N°: 217, SEC ID N°: 219, SEC ID N°: 221, SEC ID N°: 223, SEC ID N°: 225, SEC ID N°: 227, SEC ID N°: 229, SEC ID N°: 231, SEC ID N°: 233, SEC ID N°: 235, SEC ID N°: 237, SEC ID N°: 239, SEC ID N°: 241, SEC ID N°: 243, SEC ID N°: 245, SEC ID N°: 247, SEC ID N°: 249, SEC ID N°: 251, SEC ID N°: 253, SEC ID N°: 255, SEC ID N°: 257, SEC ID N°: 259, SEC ID N°: 261, SEC ID N°: 265, SEC ID N°: 267 y SEC ID N°: 268

y en el que la región ligera variable comprende una secuencia de aminoácidos de LCDR1, una secuencia de aminoácidos de LCDR2 y una secuencia de aminoácidos de LCDR3 de la secuencia de aminoácidos de región ligera variable como se muestra en SEC ID N°: 7, SEC ID N°: 9, SEC ID N°: 11, SEC ID N°: 13, SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 17, SEC ID N°: 19, SEC ID N°: 21, SEC ID N°: 23, SEC ID N°: 25, SEC ID N°: 27, SEC ID N°: 29, SEC ID N°: 31, SEC ID N°: 33, SEC ID N°: 35, SEC ID N°: 37, SEC ID N°: 39, SEC ID N°: 41, SEC ID N°: 43, SEC ID N°: 45, SEC ID N°: 47, SEC ID N°: 49, SEC ID N°: 51, SEC ID N°: 53, SEC ID N°: 55, SEC ID N°: 57, SEC ID N°: 59, SEC ID N°: 61, SEC ID N°: 63, SEC ID N°: 65, SEC ID N°: 67, SEC ID N°: 69, SEC ID N°: 71, SEC ID N°: 73, SEC ID N°: 75, SEC ID N°: 77, SEC ID N°: 79, SEC ID N°: 81, SEC ID N°: 83, SEC ID N°: 85, SEC ID N°: 87, SEC ID N°: 89, SEC ID N°: 91, SEC ID N°: 93, SEC ID N°: 95, SEC ID N°: 97, SEC ID N°: 99, SEC ID N°: 101, SEC ID N°: 103, SEC ID N°: 105, SEC ID N°: 107, SEC ID N°: 109, SEC ID N°: 111, SEC ID N°: 113, SEC ID N°: 115, SEC ID N°: 117, SEC ID N°: 119, SEC ID N°: 121, SEC ID N°: 123, SEC ID N°: 125, SEC ID N°: 127, SEC ID N°: 129, SEC ID N°: 131, SEC ID N°: 133, SEC ID N°: 135, SEC ID N°: 137, SEC ID N°: 139, SEC ID N°: 141, SEC ID N°: 143, SEC ID N°: 145, SEC ID N°: 147, SEC ID N°: 149, SEC ID N°: 151, SEC ID N°: 153, SEC ID N°: 155, SEC ID N°: 157, SEC ID N°: 159, SEC ID N°: 161, SEC ID N°: 163, SEC ID N°: 165, SEC ID N°: 167, SEC ID N°: 169, SEC ID N°: 171, SEC ID N°: 173, SEC ID N°: 175, SEC ID N°: 177, SEC ID N°: 179, SEC ID N°: 181, SEC ID N°: 183, SEC ID N°: 185, SEC ID N°: 188, SEC ID N°: 190, SEC ID N°: 192, SEC ID N°: 194,

ID Nº: 152, SEC ID Nº: 154, SEC ID Nº: 156, SEC ID Nº: 158, SEC ID Nº: 160, SEC ID Nº: 162, SEC ID Nº: 164, SEC ID Nº: 166, SEC ID Nº: 168, SEC ID Nº: 170, SEC ID Nº: 172, SEC ID Nº: 174, SEC ID Nº: 176, SEC ID Nº: 178, SEC ID Nº: 180, SEC ID Nº: 182, SEC ID Nº: 184, SEC ID Nº: 186, SEC ID Nº: 187, SEC ID Nº: 189, SEC ID Nº: 191, SEC ID Nº: 193, SEC ID Nº: 195, SEC ID Nº: 197, SEC ID Nº: 199, SEC ID Nº: 201, SEC ID Nº: 203, SEC ID Nº: 205, SEC ID Nº: 207, SEC ID Nº: 209, SEC ID Nº: 211, SEC ID Nº: 213, SEC ID Nº: 215, SEC ID Nº: 217, SEC ID Nº: 219, SEC ID Nº: 221, SEC ID Nº: 223, SEC ID Nº: 225, SEC ID Nº: 227, SEC ID Nº: 229, SEC ID Nº: 231, SEC ID Nº: 233, SEC ID Nº: 235, SEC ID Nº: 237, SEC ID Nº: 239, SEC ID Nº: 241, SEC ID Nº: 243, SEC ID Nº: 245, SEC ID Nº: 247, SEC ID Nº: 249, SEC ID Nº: 251, SEC ID Nº: 253, SEC ID Nº: 255, SEC ID Nº: 257, SEC ID Nº: 259, SEC ID Nº: 261, SEC ID Nº: 265, SEC ID Nº: 267 y SEC ID Nº: 268

y en el que la secuencia de aminoácidos de la región ligera variable se muestra en SEC ID Nº: 7, SEC ID Nº: 9, SEC ID Nº: 11, SEC ID Nº: 13, SEC ID Nº: 15, SEC ID Nº: 17, SEC ID Nº: 19, SEC ID Nº: 21, SEC ID Nº: 23, SEC ID Nº: 25, SEC ID Nº: 27, SEC ID Nº: 29, SEC ID Nº: 31, SEC ID Nº: 33, SEC ID Nº: 35, SEC ID Nº: 37, SEC ID Nº: 39, SEC ID Nº: 41, SEC ID Nº: 43, SEC ID Nº: 45, SEC ID Nº: 47, SEC ID Nº: 49, SEC ID Nº: 51, SEC ID Nº: 53, SEC ID Nº: 55, SEC ID Nº: 57, SEC ID Nº: 59, SEC ID Nº: 61, SEC ID Nº: 63, SEC ID Nº: 65, SEC ID Nº: 67, SEC ID Nº: 69, SEC ID Nº: 71, SEC ID Nº: 73, SEC ID Nº: 75, SEC ID Nº: 77, SEC ID Nº: 79, SEC ID Nº: 81, SEC ID Nº: 83, SEC ID Nº: 85, SEC ID Nº: 87, SEC ID Nº: 89, SEC ID Nº: 91, SEC ID Nº: 93, SEC ID Nº: 95, SEC ID Nº: 97, SEC ID Nº: 99, SEC ID Nº: 101, SEC ID Nº: 103, SEC ID Nº: 105, SEC ID Nº: 107, SEC ID Nº: 109, SEC ID Nº: 111, SEC ID Nº: 113, SEC ID Nº: 115, SEC ID Nº: 117, SEC ID Nº: 119, SEC ID Nº: 121, SEC ID Nº: 123, SEC ID Nº: 125, SEC ID Nº: 127, SEC ID Nº: 129, SEC ID Nº: 131, SEC ID Nº: 133, SEC ID Nº: 135, SEC ID Nº: 137, SEC ID Nº: 139, SEC ID Nº: 141, SEC ID Nº: 143, SEC ID Nº: 145, SEC ID Nº: 147, SEC ID Nº: 149, SEC ID Nº: 151, SEC ID Nº: 153, SEC ID Nº: 155, SEC ID Nº: 157, SEC ID Nº: 159, SEC ID Nº: 161, SEC ID Nº: 163, SEC ID Nº: 165, SEC ID Nº: 167, SEC ID Nº: 169, SEC ID Nº: 171, SEC ID Nº: 173, SEC ID Nº: 175, SEC ID Nº: 177, SEC ID Nº: 179, SEC ID Nº: 181, SEC ID Nº: 183, SEC ID Nº: 185, SEC ID Nº: 188, SEC ID Nº: 190, SEC ID Nº: 192, SEC ID Nº: 194, SEC ID Nº: 196, SEC ID Nº: 198, SEC ID Nº: 200, SEC ID Nº: 202, SEC ID Nº: 204, SEC ID Nº: 206, SEC ID Nº: 208, SEC ID Nº: 210, SEC ID Nº: 212, SEC ID Nº: 214, SEC ID Nº: 216, SEC ID Nº: 218, SEC ID Nº: 220, SEC ID Nº: 222, SEC ID Nº: 224, SEC ID Nº: 226, SEC ID Nº: 228, SEC ID Nº: 230, SEC ID Nº: 232, SEC ID Nº: 234, SEC ID Nº: 236, SEC ID Nº: 238, SEC ID Nº: 240, SEC ID Nº: 242, SEC ID Nº: 244, SEC ID Nº: 246, SEC ID Nº: 248, SEC ID Nº: 250, SEC ID Nº: 252, SEC ID Nº: 254, SEC ID Nº: 256, SEC ID Nº: 258, SEC ID Nº: 260, SEC ID Nº: 262, SEC ID Nº: 263, SEC ID Nº: 264 o SEC ID Nº: 266.

19. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que la inflamación está asociada con una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple (MS), inflamación crónica, diabetes autoinmunitaria, artritis reumatoide (RA) y otras afecciones artríticas, asma, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (IBS) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).

20. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo monocatenario.

21. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico.

22. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo es un anticuerpo tascFv, un biscFv o un BiAb.

23. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une con un epítipo de IL-17F, en el que dicho epítipo se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 23, 25, 27, 29 y 34 de SEC ID Nº: 6;
- b) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 23-34 de SEC ID Nº: 6;
- c) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 67-73 de SEC ID Nº: 6;
- d) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 79- 85 de SEC ID Nº: 6;
- e) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 146-152 de SEC ID Nº: 6;
- f) un epítipo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 105-109 y al menos un resto de aminoácido de los restos 147-152 de SEC ID Nº: 6;
- g) un epítipo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 79-85, y al menos un resto de aminoácido de los restos 119- 122 y al menos un resto de aminoácido de los restos 130-134 de SEC ID Nº: 6;
- h) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 34 a 41 de SEC ID Nº: 6;
- i) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 52 a 64 de SEC ID Nº: 6; y
- j) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 77 a 85 de SEC ID Nº: 6.

24. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une con un epítipo de IL-17F, en el que dicho epítipo se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 23, 25, 27, 29 y 34 de SEC ID Nº: 2;
- b) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 20-31 de SEC ID Nº: 2;
- c) un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 69-75 de SEC ID Nº: 2;

- d) un epítopo que comprende los restos de aminoácidos 81-87 de SEC ID N°: 2;
 e) un epítopo que comprende los restos de aminoácidos 148-154 de SEC ID N°: 2;
 f) un epítopo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 107-111 y al menos un resto de aminoácido de los restos 149-154 de SEC ID N°: 2
 5 g) un epítopo que comprende al menos un resto de aminoácido de los restos 81-87, y al menos un resto de aminoácido de los restos 121-124 y al menos un resto de aminoácido de los restos 132-136 de SEC ID N°: 2;
 h) un epítopo que comprende los restos de aminoácidos 34 a 41 de SEC ID N°: 2;
 i) un epítopo que comprende los restos de aminoácidos 52 a 64 de SEC ID N°: 2; y
 j) un epítopo que comprende los restos de aminoácidos 77 a 85 de SEC ID N°: 2.
- 10 25. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une con un epítopo de IL-23p19 seleccionado del grupo que consiste en:
- a) un epítopo que comprende los restos de aminoácidos 55 a 66 de SEC ID N°: 4;
 b) un epítopo que comprende los restos de aminoácidos 74 a 85 de SEC ID N°: 4; y
 c) un epítopo que comprende los restos de aminoácidos 155 a 164 de SEC ID N°: 4.
- 15 26. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo también comprende un resto de PEG.
27. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo también comprende un resto de Fc.
- 20 28. El procedimiento de las cláusulas 1 o 5 o el antagonista de la cláusula 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es bivalente, trivalente o tetravalente.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> ZymoGenetics, Inc.
 LEWIS, KATHERINE E.
 25 PRESNELL, SCOTT
 LEVIN, STEVEN D.
- <120> ANTAGONISTAS DE IL-17A, IL-17F E IL-23P19 Y PROCEDIMIENTOS DE USO
- 30 <130> 07-09PC
- <150> 60/914.681
 <151> 27-04-2007
- 35 <150> 60/914.663
 <151> 27-04-2007
- <150> 11/762.738
 <151> 13-06-2007
- 40 <150> 60/804.602
 <151> 13-06-2006
- <150> 60/824.665
 <151> 06-09-2006
- 45 <150> 60/828.277
 <151> 05-10-2006
- 50 <150> 60/891.410
 <151> 23-02-2007
- <160> 268
- 55 <170> FastSEQ para windows Versión 4.0
- <210> 1
 <211> 1874
 <212> ADN
 60 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

```

gaattccggc aggcacaaac tcattccatcc ccagttgatt ggaagaaaca acgatgactc 60
ctgggaagac ctcaattggg tcaactgctac tgctgctgag cctggaggcc atagtgaagg 120
caggaatcac aatcccacga aatccaggat gcccaaattc tgaggacaag aacttcccc 180
ggactgtgat ggtcaacctg aacatccata accggaatac caataccaat cccaaaaggt 240
cctcagatta ctacaaccga tccacctcac cttggaatct ccaccgcaat gaggaccctg 300
agagatatcc ctctgtgatc tgggaggcaa agtggccgca cttgggctgc atcaacgctg 360
atgggaacgt ggactaccac atgaactctg tccccatcca gcaagagatc ctggctctgc 420
gcagggagcc tccacactgc cccaactcct tccggctgga gaagatactg gtgtccgtgg 480
gctgcacctg tgtcaccctg attgtccacc atgtggccta agagctctgg ggagcccaca 540
ctccccaaag cagtttagact atggagagcc gaccagccc ctcaggaacc ctcactcttc 600
aaagacagcc tcatttcgga ctaaactcat tagagttctt aaggcagttt gtccaattaa 660
agcttcagag gtaacacttg gccaaagatag gagatctgaa ttacctttcc ctctttccaa 720
gaaggaaggt ttgactgagt accaatttgc ttcttgttta cttttttaag ggctttaagt 780
tatttatgta ttaaatatgc cctgagataa ctttggggta taagattcca ttttaatgaa 840
ttacctactt tattttgttt gtctttttaa agaagataag attctgggct tgggaatttt 900
attatftaaa aggtaaaacc tgtattttatt tgagctattt aaggatctat ttatgtttaa 960
gtatttagaa aaaggtgaaa aagcactatt atcagttctg cctaggtaaa tgtaagatag 1020
aattaaatgg cagtgcmeta tttctgagtc tttacaacat acggatatag tatttctctc 1080
tctttgtttt metaagttat aacatggctg metaagaaaga ttaaacctac tttcatatgt 1140
attaatttaa attttgcaat ttgttgaggt tttacaagag atacagcaag tctaactctc 1200
tgttccatta aacccttata metaaatcct tctgtaataa metaagttca metaagaaatg 1260
tttatttgtt ctcatmeta gtatttttagc metaactcagct cttccctatt ggaagagatt 1320

```

```

atgcaaattc tcctataagc metaacaaagc atgtctttga gtaacaatga cctggaata 1380
ccmetaattc caagttctcg atttcacatg ccttcaagac tgaacaccga ctaaggtttt 1440
catactatta gccaatgctg tagacagaag cattttgata ggaatagagc metaaagata 1500
atggccctga ggaatggcat gtcattatta aagatcatat gggmetaaatg metaacctccc 1560
metaatacaa gaagttctgg gaggagacat tgtcttcaga ctacaatgct cagtttctcc 1620
cctagactca ggcttccttt ggagattaag gcccctcaga gatcaacaga ccaacatttt 1680
tctcttctc aagcaacact cctagggcct ggcttctgct tgatcaaggc accacacaac 1740
ccagaaagga gctgatggg cagaatgaac ttttaagtatg agmetaagttc agcccaagta 1800
metaaaaaac tcaatcacat tcaattccag agtagtttca agtttcacat cgtaaccatt 1860
ttcgcccga attc

```

<210> 2
 <211> 155
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 2

10

```

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

```

<210> 3
 <211> 1025
 <212> ADN

15

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

```

ccgaattcgg caccgagaaca actgagggaa ccaaaccaga gacgcgctga acagagagaa 60
tcaggctcaa agcaagtgga agtgggcaga gattccacca ggactggtgc aaggcgcaga 120
gccagccaga ttgagaaga aggcataaag atgctgggga gcagagctgt aatgctgctg 180
ttgctgtgc cctggacagc tcagggcaga gctgtgcctg ggggcagcag ccctgcctgg 240
actcagtgcc agcagctttc acagaagctc tgcacactgg cctggagtgc acatccacta 300
gtgggacaca tggatctaag agaagagggg gatgaagaga ctacaaatga tgttccccat 360
atccagtgtg gagatggctg tgacccccaa ggactcaggg acaacagtca gttctgcttg 420
caaaggatcc accagggctt gattttttat gagaagctgc taggatcggg tattttcaca 480
ggggagcctt ctctgctccc tgatagccct gtggcgcagc ttcattgcctc cctactgggc 540
ctcagccaac tcctgcagcc tgagggtcac cactgggaga ctacagcagat tccaagcctc 600
agteccagcc agccatggca gcgtctcctt ctccgcttca aaatccttcg cagcctccag 660
gcctttgtgg ctgtagccgc ccgggtcttt gcccatggag cagcaaccct gagtccctaa 720
aggcagcagc tcaaggatgg cactcagatc tccatggccc agcaaggcca agataaatct 780
accaccccag gcacctgtga gccaacaggt taattagtcc attaatttta gtgggacctg 840
catatgttga aaattaccaa tactgactga catgtgatgc tgacctatga taaggttgag 900
tatttattag atgggaaggg aaatttgggg attatttatc ctctggggga cagtttgggg 960
aggattattt attgtattta tattgaatta tgtacttttt tcaataaagt cttatttttg 1020
tggtct                                     1025
    
```

5

<210> 4

<211> 189

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 4

```

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

15

<210> 5

<211> 923

<212> ADN

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 5

```

ggcttcagtt actagctagg ctactgagtt tagttctcag tttggcacct tgataccttt 60
agggtgaggt gttcccatit ccaggtgagg aactgaggtg caaagagaag ccctgatccc 120
ataaaaaggac aggaatgctg agttccgcca gaccatgcat ctcttgctag taggtgaggc 180
gagtcctctaa ctgattgcag cgtcttctat tttccaggtc aagtacttgc tgctgtcgat 240
attggggcctt gccttttctga gtgaggcggc agctcggaaa atccccaag taggacatac 300
ttttttccaa aagcctgaga gttgcccgcc tgtgccagga ggtagtatga agcttgacat 360
tggcatcatc aatgaaaacc agcgcgtttc catgtcacgt aacatcgaga gccgctccac 420
ctccccctgg aattacactg tcacttggga cccaaccgg taccctcgg aagttgtaca 480
ggcccagtggt aggaacttgg gctgcatcaa tgctcaagga aaggaagaca tctccatgaa 540
ttccggtccc atccagcaag agaccctggt cgtccggagg aagcaccaag gctgtctctgt 600
ttctttccag ttggagaagg tgctggtgac tgttggctgc acctgcgtca cccctgtcat 660
ccaccatgtg cagtaagagg tgcatacca ctcagctgaa gaagctgtag aaatgccact 720
ccttaccagag tgctctgcaa caagtcctgt ctgaccccca attccctcca cttcacagga 780
ctcttaataa gacctgcacg gatggaaca taaaatattc acaatgtatg tgtgtatgta 840
ctacacttta tttttgatat ctaaaatggt aggagaaaaa ttaatattat cagtgtaat 900
ataataaagt attaataatg tta

```

<210> 6
 <211> 153
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 6

```

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

          85          90          95
Cys Ile Asn Ala Gln Gly Lys Glu Asp Ile Ser Met Asn Ser Val Pro
          100      105      110
Ile Gln Gln Glu Thr Leu Val Val Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser
          115      120      125
Val Ser Phe Gln Leu Glu Lys Val Leu Val Thr Val Gly Cys Thr Cys
          130      135      140
Val Thr Pro Val Ile His His Val Gln
          145      150

```

10

<210> 7
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 7

```

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

```

<210> 8
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 8

```

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

```

10

<210> 9
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 9

```

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

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

```

20

<210> 10
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 10

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
 20
Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Phe Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80
Ala Arg Val Gly Leu Trp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100
Val Thr Val Ser Ser
 115
    
```

5 <210> 11
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 11

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Val Gly
 1      5      10
Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser
 20
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35
Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65
Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser His Ser Ala Ser
 80
Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
 100
    
```

15 <210> 12
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 12

```

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

Ser Tyr Ile Trp Ser Ser Gly Gly Trp Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 35
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 50
65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 70
Ala Arg Ala Gly Gly Tyr Asn Ser Pro Leu Ser Tyr Trp Gly Gln Gly
 85
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100
    
```

ES 2 465 223 T3

<210> 13
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 13

```

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

10 <210> 14
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 14

```

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

20 <210> 15
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 15

ES 2 465 223 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Lys

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

<210> 16
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 16

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

10

<210> 17
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 17

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

20

<210> 18
 <211> 116
 <212> PRT

ES 2 465 223 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 18

5

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr

                20                25                30
Val Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
   35
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Trp Tyr Ala Asp Phe Val
   50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70      75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
   85      90      95
Ala Arg Val His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100      105      110
Thr Val Ser Ser
    115
    
```

<210> 19

<211> 106

10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 19

15

```

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

<210> 20

<211> 127

20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 20

```

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

<210> 21
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 21

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

```

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

10 <210> 22
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 22

```

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

20 <210> 23
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 23

```

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

```

<210> 24
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 24

5

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

```

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

```

10

<210> 25
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 25

15

```

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

```

20

<210> 26
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 26

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20
Leu Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Gly Ile Trp Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80
Ala Arg Ala Lys Gly Gly Asp Tyr Gly Asp Pro Ser Pro Phe Asp Tyr
 100
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

```

5 <210> 27
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 27

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1      5      10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Tyr Trp
 20
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35
Tyr Val Ser Ser Thr Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50
Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
 65
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys Ala Phe Pro Leu
 80
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn
 100

```

15 <210> 28
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 28

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
 20
Phe Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80
Ala Arg Val Val Arg Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 100
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

```

<210> 29
 <211> 112

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 29

5

```

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

<210> 30
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 30

```

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

15

<210> 31
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 31

```

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

25

<210> 32

ES 2 465 223 T3

<211> 130
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 32

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20      25
Pro Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35      40      45
Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Ala Arg Gly Ala Val Val Pro Ala Ala Ile Glu Trp Phe Trp Ser Gly
 100      105      110
Tyr Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 115      120      125
Ser Ser
 130
    
```

<210> 33
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 33

15

```

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

<210> 34
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 34

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
 20 Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Gly Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Val Pro Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 35
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 35

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

10 <210> 36
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 36

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
 20 Val Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Gly Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Val Pro Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

20 <210> 37
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 37

```

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

5 <210> 38
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 38

```

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

15 <210> 39
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 39

```

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

25 <210> 40
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 40

```

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

5 <210> 41
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 41

```

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

15 <210> 42
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 42

```

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

<210> 43
 <211> 106

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 43

5

```

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

<210> 44
<211> 119
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 44

```

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

15

115

<210> 45
<211> 107
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 45

```

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

ES 2 465 223 T3

<210> 46
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 46

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20      25
Asn Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35      40
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Phe Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50      55
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70      75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90
Ala Arg Trp Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Asn Trp Phe Asp Pro Trp
 100     105
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115     120
    
```

10 <210> 47
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 47

```

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

100

105

20 <210> 48
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 48

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

<210> 49
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 49

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

<210> 50
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 50

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

<210> 51

<211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 51

```

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

<210> 52
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 52

```

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

15 <210> 53
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 53

```

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

25

ES 2 465 223 T3

<210> 54
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 54

```

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

10 <210> 55
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 55

```

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

20 <210> 56
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 56

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

Ala Lys Asp Ser 85 Leu Tyr Ser Ser 90 Leu Asp Ala Phe Asp 95 Ile Trp
 100
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val 105 Ser Ser
 115 120

<210> 57
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 57

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

<210> 58
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 58

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

<210> 59
 <211> 107
 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 59

```

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

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

5

<210> 60
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 60

```

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

15

<210> 61
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 61

```

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

25

<210> 62
 <211> 120

ES 2 465 223 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 62

5

```

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

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

<210> 63
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 63

```

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

15

<210> 64
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 64

ES 2 465 223 T3

```

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

```

<210> 65
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 65

```

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

```

10

<210> 66
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 66

```

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

```

20

<210> 67
 <211> 108

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 67

5

```

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

<210> 68
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 68

```

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

15

<210> 69
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 69

```

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

25

<210> 70
 <211> 120
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*

<400> 70

```

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

10 <210> 71
 <211> 110
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*

<400> 71

```

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1      5      10
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
      20      25      30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

      35      40      45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
      50      55      60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
      65      70      75      80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Ser Ser
      85      90      95
Gly Ala Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
      100      105      110
    
```

20 <210> 72
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 72

ES 2 465 223 T3

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

<210> 73
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 73

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

10

<210> 74
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 74

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

20

<210> 75
 <211> 107

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 75

5

```

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

<210> 76
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 76

```

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

15

<210> 77
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 77

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Arg

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

<210> 78
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 78

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

10

<210> 79
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 79

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

20

<210> 80
 <211> 118
 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 80

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr

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

5

<210> 81

<211> 107

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 81

```

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

15

<210> 82

<211> 124

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 82

```

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

```

<210> 83
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 83

```

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

```

```

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

```

<210> 84
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 84

```

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

```

<210> 85
 <211> 112

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 85

5

```

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

<210> 86
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 86

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

```

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

15

<210> 87
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 87

```

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

ES 2 465 223 T3

<210> 88
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 88

```

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

10 <210> 89
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 89

```

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

20 <210> 90
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 90

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr
 20
Arg Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Ser Ile Arg Pro Ser Gly Gly Met Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80
Thr Arg Gly Trp Ala Leu Phe Gly Val Val Arg Met Gly Asp Tyr Trp
 100
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

```

5 <210> 91
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 91

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1      5      10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ala Ser Pro Pro Arg
 80
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
 100

```

10 <210> 92
 <211> 116
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*

<400> 92

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80
Ala Thr Gly Ile Ala Val Ala Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100
Thr Val Ser Ser
 115

```

20 <210> 93
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 93

```

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

5 <210> 94
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 94

```

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

15 <210> 95
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 95

```

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

25 <210> 96
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 96

```

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

5 <210> 97
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 97

```

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

15 <210> 98
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 98

```

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

<210> 99
 <211> 108

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 99

5

```

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

<210> 100
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 100

```

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

15

<210> 101
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 101

```

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

25

<210> 102
 <211> 121

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 102

5

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
 20
Arg Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Gly Ile Ser Pro Ser Gly Gly Lys Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85
Ala Arg Gly Arg Gly Asp Ile Leu Thr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
    
```

<210> 103
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 103

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1      5      10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85
Leu Gln Thr Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100
    
```

15

<210> 104
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 104

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
 20
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85
Ala Arg Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr
 100
Thr Val Thr Val Ser Ser
 115
    
```

<210> 105
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 105

```

Asp 1 Ile Gln Met Thr 5 Gln Ser Pro Gly Thr 10 Leu Ser Leu Ser Pro 15 Gly
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys 40 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
Ile Tyr 35 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
Arg Lys Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 110
100 105
    
```

10 <210> 106
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 106

```

Glu 1 Val Gln Leu Leu 5 Glu Ser Gly Gly Gly 10 Leu Val Gln Pro Gly Gly
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
Ala Arg Gly Gln Gln Trp Pro Gly Val Ala Phe Glu Ile Trp Gly Gln
100 105
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
    
```

20 <210> 107
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 107

```

Gln 1 Tyr Glu Leu Thr 5 Gln Pro Pro Ser Ala 10 Ser Gly Thr Pro Gly Gln
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
Phe Val Thr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
Ser Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 Ala Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Asn Leu
Asn Cys Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu 110
100 105
    
```

ES 2 465 223 T3

<210> 108
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 108

```

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

10 <210> 109
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 109

```

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

20 <210> 110
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 110

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
 20 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ile Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80 Ala Arg Gly Asp Phe Asp Trp Leu Leu His His Pro Asn Ala Phe Asp
 100 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 111
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 111

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
 20 His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Met Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 80 Arg Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

10

<210> 112
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 112

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 Pro Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 Ser Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Ile Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80 Ala Arg Gly Thr His Gly Gly Gly Pro Pro Trp Tyr Tyr Tyr Met Asp
 100 Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 110

115

120

20

<210> 113
 <211> 112

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 113

5

```

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

<210> 114
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 114

```

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

15

<210> 115
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 115

```

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

```

100

105

5
 <210> 116
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 116

```

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

```

10
 15
 <210> 117
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 117

```

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

```

20
 <210> 118
 <211> 118

ES 2 465 223 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 118

5

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

Met Val Thr 100 Val Ser Ser 105 110
 115

<210> 119
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 119

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

15

<210> 120
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 120

```

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

```

5 <210> 121
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 121

```

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

```

10 Arg Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 85 90 95
 100 105

15 <210> 122
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 122

```

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

```

20 <210> 123

<211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 123

```

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

<210> 124
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 124

15

```

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

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

<210> 125
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 125

```

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

<210> 126
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 126

```

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

<210> 127
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 127

```

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

<210> 128
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 128

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85
Ala Thr Gly Ile Ala Val Ala Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100
Thr Val Ser Ser
 115
    
```

5 <210> 129
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 129

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1      5      10
Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys Trp Ala Ser Gln Ser Val Lys Ser Asn
 20
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35
Tyr Gly Ala Thr Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50
Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ser
 65
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Val Trp Pro Phe
 85
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Asp Ile Lys
 100
    
```

15 <210> 130
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 130

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
 20
Arg Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85
Thr Thr Gly Ala Leu Gly Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100
Ser Ser
    
```

<210> 131
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 131

```

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

10 <210> 132
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 132

```

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

20 <210> 133
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 133

```

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

```

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

```

5
 <210> 134
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 134

```

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

```

10
 <210> 135
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 135

```

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

```

20
 <210> 136
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 136

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

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Phe Asp Leu
 100 105 110
 Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 137
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 137

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

10

<210> 138
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 138

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

20

<210> 139

ES 2 465 223 T3

<211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 139

```

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

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

<210> 140
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 140

15

```

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

<210> 141
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 141

ES 2 465 223 T3

```

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

```

<210> 142
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 142

```

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

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

```

<210> 143
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

15

<400> 143

```

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

```

<210> 144
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 144

```

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

5 <210> 145
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 145

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1      5      10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

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

15 <210> 146
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 146

```

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

ES 2 465 223 T3

<210> 147
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 147

```

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

10 <210> 148
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 148

```

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

20 <210> 149
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 149

ES 2 465 223 T3

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

<210> 150
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 150

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

<210> 151
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 151

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

<210> 152
 <211> 121

20

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 152

5

```

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

<210> 153
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 153

```

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

15

<210> 154
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 154

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

```

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

<210> 155
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 155

```

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

10

<210> 156
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 156

```

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

20

<210> 157
 <211> 112

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 157

5

```

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

<210> 158
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 158

```

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

15

<210> 159
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 159

```

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

25

<210> 160

ES 2 465 223 T3

<211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 160

```

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

<210> 161
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 161

15

```

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

<210> 162
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 162

ES 2 465 223 T3

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

<210> 163
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 163

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

<210> 164
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 164

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

<210> 165
 <211> 109
 <212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 165

```

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

```

5

<210> 166

<211> 118

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 166

```

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

```

15

<210> 167

<211> 107

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 167

```

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

```

25

<210> 168

<211> 118

ES 2 465 223 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 168

5

```

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

<210> 169
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 169

```

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

15

<210> 170
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 170

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 Thr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 Ser Arg Ile Ser Pro Ser Gly Gly His Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80 Ala Gly His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Ala Ser Leu Asp Tyr Trp
 100 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 171
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 171

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Phe
 20 Asn Gly Tyr Ser Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile
 65 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 80 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Lys Val Gln Met Lys
 100 105 110

10

<210> 172
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 172

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 Ala Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Asp Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80 Thr Arg Ser Gly Thr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

20

<210> 173
 <211> 112
 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 173

```

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

5

<210> 174

<211> 116

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 174

```

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

115

15

<210> 175

<211> 112

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 175

```

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

<210> 176
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 176

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20
Ala Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Gly Ile Val Pro Ser Gly Gly Leu Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70      75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90
Ala Arg His Glu Val Ser Glu Gln Trp Leu Phe Pro Gly Asn Phe Asp
 100      105      110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115      120
    
```

10 <210> 177
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 177

```

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1      5      10
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65      70      75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85      90
Thr His Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
    
```

100

105

110

20 <210> 178
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 178

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

<210> 179
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 179

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

10

<210> 180
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 180

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

val Thr val 100 105 110
 Ser Ser

20

<210> 181
 <211> 112

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 181

5

```

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

<210> 182
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 182

```

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

15

<210> 183
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 183

```

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

<210> 184
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 184

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20
Ala Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Gly Ile Val Pro Ser Gly Gly Leu Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80
Ala Arg His Glu Val Ser Glu Gln Trp Leu Phe Pro Gly Asn Phe Asp
 100
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
    
```

10 <210> 185
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 185

```

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1      5      10
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 80
Thr His Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100
    
```

20 <210> 186
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 186

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

Ala Lys Asp Leu 85 Gly Gly Gly Tyr Tyr 90 Tyr Tyr Tyr Gly Met 95
 100 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 110
 Trp Gly Gln Gly Thr 115 120

<210> 187
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 187

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

10

<210> 188
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 188

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

20

<210> 189

<211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 189

```

Glu Val His Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
 20
Phe Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Tyr Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 60

65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85
Ala Arg Val Val Arg Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 100
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115      120
    
```

<210> 190
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 190

15

```

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1      5      10
Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Thr
 20
Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Leu Tyr
 35
Lys Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Gln Arg Phe Ser Gly Ser
 50
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Val
 65
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Lys Glu Phe Tyr
 70
Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 85      90      95
 100      105
    
```

<210> 191
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 191

```

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

```

5 <210> 192
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 192

```

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

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

```

10 <210> 193
 <211> 131
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*

<400> 193

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

<210> 194
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 194

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

<210> 195
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

15

<400> 195

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

20

<210> 196
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 196

```

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

10 <210> 197
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 197

```

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

20 <210> 198
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 198

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Arg

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

<210> 199
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 199

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

10

<210> 200
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 200

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

20

<210> 201
 <211> 116
 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 201

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr

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

5

<210> 202

<211> 106

<212> PRT

10

<213> *Homo sapiens*

<400> 202

```

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

15

<210> 203

<211> 129

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 203

ES 2 465 223 T3

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

5 <210> 204
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 204

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

10 <210> 205
 <211> 125
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 205

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

20 <210> 206
 <211> 108

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 206

5

```

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

<210> 207
<211> 125
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 207

```

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

15

<210> 208
<211> 108
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 208

```

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

25

ES 2 465 223 T3

<210> 209
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 209

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
 20      25
Arg Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35      40
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Trp Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
 50      55
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90
Ala Arg Thr Leu Phe Tyr Tyr Asp Asp Ser His Asp Lys Tyr Phe Asp
100      105
Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115      120
    
```

10 <210> 210
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 210

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1      5      10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Tyr
 20      25
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35      40
Tyr Ser Thr Ser Tyr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50      55
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65      70
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
 85      90
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100      105
    
```

20 <210> 211
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 211

```

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

5 <210> 212
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 212

```

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

10 <210> 213
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 213

```

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

20 <210> 214
 <211> 108
 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 214

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1      5      10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Tyr
 20
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35
Tyr His Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Pro
 65
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Ser Pro Pro
 80
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Met Lys
 100

```

5

<210> 215

<211> 120

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 215

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20
Lys Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Pro Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80
Ala Arg Leu Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln
 100
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

```

15

<210> 216

<211> 107

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 216

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1      5      10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Tyr
 20
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro
 80
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100

```

25

<210> 217

<211> 124

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 217

5

```

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

<210> 218
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 218

```

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

15

<210> 219
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 219

```

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

ES 2 465 223 T3

<210> 220
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 220

```

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

10 <210> 221
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 221

```

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

20 <210> 222
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 222

```

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

ES 2 465 223 T3

<210> 223
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 223

```

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

10 <210> 224
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 224

```

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

20 <210> 225
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 225

```

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

```

5 <210> 226
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 226

```

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

```

10 <210> 227
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 227

```

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

```

115 120

20 <210> 228

<211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 228

```

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

10 <210> 229
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 229

```

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

15 <210> 230
 <211> 112
 <212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*

<400> 230

```

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

```

100

105

110

5
<210> 231
<211> 123
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 231

```

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

```

10
15
<210> 232
<211> 112
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 232

```

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

```

20
<210> 233
<211> 138
<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 233

```

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

```

Thr Phe Lys 100 Gly Arg Thr Ser 105 Ser Ser Pro Ser Arg 110
      115      120      125
Thr Lys Thr His Leu Arg Arg Gly Ser Glu
 130      135
    
```

5

<210> 234

<211> 107

<212> PRT

10

<213> *Homo sapiens*

<400> 234

```

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

15

<210> 235

<211> 116

<212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 235

ES 2 465 223 T3

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

<210> 236
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 236

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

10

<210> 237
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 237

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

20

<210> 238
 <211> 112

ES 2 465 223 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 238

5

```

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

<210> 239
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 239

```

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

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

15

<210> 240
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 240

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

<210> 241
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 241

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

<210> 242
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

15

<400> 242

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

20

<210> 243
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 243

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
 20
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Val Thr Ser Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70      75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Trp Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
 100
Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115      120
    
```

5 <210> 244
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 244

```

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1      5      10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65      70      75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85      90      95
Leu Gln Asn Ser Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100      105      110
    
```

15 <210> 245
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 245

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
 20
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gln Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

      50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70      75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Trp Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
 100
Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115      120
    
```

ES 2 465 223 T3

<210> 246
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 246

```

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

10 <210> 247
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 247

```

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

20 <210> 248
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 248

ES 2 465 223 T3

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

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

<210> 249
 <211> 123
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 249

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

<210> 250
 <211> 112
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 250

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

20 <210> 251
 <211> 123
 <212> PRT

ES 2 465 223 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 251

```

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

          35          40          45
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gln Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
 50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85      90      95
Ala Lys Asp Leu Gly Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100      105      110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115      120
    
```

5

<210> 252

<211> 112

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 252

```

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

15

<210> 253

<211> 123

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 253

ES 2 465 223 T3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
 20 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 Ser Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80 Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Trp Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
 100 Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 254
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 254

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ser
 35 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 80 Thr His Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 255
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

15

<400> 255

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 Ala Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 Ser Gly Ile Val Pro Ser Gly Gly Leu Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80 Ala Arg His Glu Val Ser Glu Gln Trp Leu Phe Pro Gly Asn Phe Asp
 100 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 256
 <211> 112

20

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 256

5

```

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

```

<210> 257
<211> 123
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 257

15

```

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

```

<210> 258
<211> 112
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 258

25

```

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

```

<210> 259
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 259

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
 20
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80
Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Trp Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
 100
Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115
    
```

10 <210> 260
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 260

```

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

 1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
 80
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100
    
```

20 <210> 261
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 261

```

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

```

<210> 262
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 262

```

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

```

<210> 263
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 263

```

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

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

```

<210> 264
 <211> 112
 <212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 264

```

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

5

<210> 265

<211> 123

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 265

```

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

15

<210> 266

<211> 112

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 266

```

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

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

20

ES 2 465 223 T3

<210> 267
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 267

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
 20
Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Arg Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
 50
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Lys Asp Leu Gly Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
    
```

10 <210> 268
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 268

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
 20
Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35
Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Arg Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
Lys Asp Leu Gly Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
    
```

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista de IL-23, IL-17A e IL-17F que comprende:

(i) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23 como se muestra en SEC ID N°: 4; y

5 (ii) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A como se muestra en SEC ID N°: 2 e IL-17F como se muestra en SEC ID N°: 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A e IL-17F comprende:

10 la secuencia de aminoácidos de HCDR1, la secuencia de aminoácidos de HCDR2 y la secuencia de aminoácidos de HCDR3 de la región variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988; y
la secuencia de aminoácidos de LCDR1, la secuencia de aminoácidos de LCDR2 y la secuencia de aminoácidos de LCDR3 de la región variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988.

15 2. El antagonista de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A e IL-17F comprende la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988.

20 3. El antagonista de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A e IL-17F comprende la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988.

4. El antagonista de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A e IL-17F comprende la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988.

25 5. El antagonista de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A e IL-17F es humanizado.

6. El antagonista de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es quimérico.

30 7. El antagonista de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que el fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en Fv, Fab, Fab', F(ab)₂ y F(ab')₂.

8. El antagonista de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo monocatenario.

9. El antagonista de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es biespecífico.

35 10. El antagonista de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende además un resto de PEG.

11. El antagonista de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende además un resto Fc humano.

40 12. El antagonista de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es tetravalente.

13. El antagonista de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso en el tratamiento de inflamación.

45 14. El antagonista para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la inflamación está asociada con una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple (MS), inflamación crónica, diabetes autoinmunitaria, artritis reumatoide (RA), artritis psoriásica, asma, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (IBS) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).

15. Un antagonista de IL-23, IL-17A e IL-17F que comprende:

(i) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con la subunidad p19 de IL-23 como se muestra en SEC ID N°: 4; y

50 (ii) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A como se muestra en SEC ID N°: 2 e IL-17F como se muestra en SEC ID N°: 6, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une con IL-17A e IL-17F comprende un anticuerpo humanizado de reacción cruzada o fragmento de anticuerpo del mismo

derivado del anticuerpo producido por el hibridoma de la Designación de Depósito de Patente de ATCC PTA-7988.