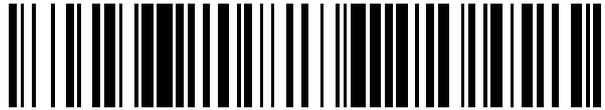


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 415**

51 Int. Cl.:

C07K 16/24

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2005 E 05769838 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1817343**

54 Título: **Anticuerpos monoclonales humanos contra IL-4 humana**

30 Prioridad:

03.08.2004 GB 0417301

03.08.2004 GB 0417302

03.08.2004 GB 0417303

03.08.2004 GB 0417304

03.08.2004 GB 0417305

03.08.2004 GB 0417306

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.10.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CARBALLIDO HERRERA, JOSÉ M.;

DE VRIES, JAN E. y

SCHWAERZLER, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 504 415 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

Anticuerpos monoclonales humanos contra IL-4 humana.

La presente invención se refiere a anticuerpos que son específicos para la interleucina-4 humana (hIL-4).

5 Las enfermedades alérgicas como la dermatitis atópica, la rinitis alérgica, el asma y las alergias a los alimentos son asociadas característicamente con respuestas de las células Th2 exacerbadas para antígenos ambientales inocuos (alérgenos). Los alérgenos son capturados por las células que presentan antígenos, procesadas y presentadas en el contexto de moléculas MHC de Clase II para las células T auxiliares (Th) específicas de alérgenos. Las células Th específicas de alérgenos pertenecen al fenotipo Th2 y se desarrollan a partir de células T precursoras bajo la influencia de la interleucina-4 (IL-4). Una vez que las células Th2 se activan, secretan IL-4 y la interleucina-13 (IL-13), que junto con las señales de enlace de la superficie inducen a las células B a cambiar a células plasmáticas productoras de IgE. Las Moléculas de IgE se unen a FcεR de alta afinidad en los mastocitos y, después del posterior encuentro con el alérgeno, inducen la activación de mastocitos y la liberación de mediadores de reacciones alérgicas. Las citocinas Th2 también promueven la supervivencia de eosinófilos y el crecimiento de mastocitos que, después de la desgranulación, también liberan citocinas Th2 adicionales capaces de aumentar la producción de IgE, la diferenciación de células Th2 y la supervivencia de eosinófilos. De esta manera, las células Th2 desempeñan un papel fundamental en la inducción y el desarrollo de respuestas alérgicas y por lo tanto, antagonizar su desarrollo y/o sus funciones efectoras sería una manera eficaz de intervenir en las respuestas alérgicas.

10 IL-4 e IL-13 comparten muchas actividades biológicas debido al hecho de que ambas citocinas utilizan la cadena alfa(IL-4R) del receptor de IL-4 como un componente de sus respectivos complejos de receptores. Las señales de IL-13 a través de un complejo heterodimérico que consiste de una cadena de enlace de IL-13 (IL-13Rα1) y la cadena IL-4Rα. IL-4 utiliza este complejo IL-4Rα/IL-13Rα1, llamado IL-4R de tipo II, como una alternativa al IL-4R de tipo I, que consiste en la cadena de IL-4Rα y la cadena γ común (cγ) compartida por los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Debido a que las células T no expresan IL-13Rα1, IL-13 en contraste con IL-4 no apoyan la proliferación de células T y no pueden inducir la diferenciación de células naïve humanas Th hacia el fenotipo Th2 (véase, por ejemplo J. E. de Vries et al., Encyclopedia of Hormones and related cell regulators, Academic Press, 2002). IL-4 desempeña un papel fundamental en la proliferación de células T y por lo tanto en el desarrollo y mantenimiento de las enfermedades alérgicas.

15 Los ratones deficientes del gen de IL-4 o ratones que carecen de IL-4 (véase por ejemplo Kuhn R. et al., Science, 1991 (5032) 707:10) o el factor de señalización en dirección 3' STAT6 (véase, por ejemplo Kaplan M.H. et al., Immunity, 1996 (3) 313-9) no desarrollan un número significativo de células Th2 y tienen respuestas de IgE reducidas.

Ahora hemos encontrado anticuerpos con alta afinidad para IL-4 humana y un fuerte potencial inhibitorio de síntesis de IgE mediado por la IL-4 por medio de las células naïve B humanas.

Hemos encontrado un anticuerpo que comprende:

- 35 - La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 1 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 2, o
- La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 9 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 10, o
- 40 - La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 17 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 18, o
- La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 25 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 26, o
- La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 33 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 34, o
- 45 - La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 41 y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido maduro de SEQ ID NO: 42.

En un aspecto, la presente invención provee un anticuerpo que comprende un polipéptido de SEQ ID NO: 1 y un polipéptido de SEQ ID NO: 2.

Adicionalmente hemos encontrado un anticuerpo que comprende:

- La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido de SEQ ID NO: 1 que contiene además una secuencia líder (= SEQ ID NO: 3) y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido de SEQ ID NO: 2 que además contiene una secuencia líder (= SEQ ID NO: 4), o
 - 5 - La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido de SEQ ID NO: 9, que contiene además una secuencia líder (= SEQ ID NO: 11) y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido de SEQ ID NO: 10 que además contiene una secuencia líder (= SEQ ID NO: 12), o
 - La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido de SEQ ID NO: 17, que contiene además una secuencia líder (= SEQ ID NO: 19) y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido de SEQ ID NO: 18 que además contiene una secuencia líder (= SEQ ID NO: 20), o
 - 10 - La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido de SEQ ID NO: 25, que contiene además una secuencia líder (= SEQ ID NO: 27) y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido de SEQ ID NO: 26 que además contiene una secuencia líder (= SEQ ID NO: 28), o
 - La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido de SEQ ID NO: 33, que contiene además una secuencia líder (= SEQ ID NO: 35) y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido de SEQ ID NO: 34 que además contiene una secuencia líder (= SEQ ID NO: 36), o
 - 15 - La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de un polipéptido de SEQ ID NO: 41, que contiene además una secuencia líder (= SEQ ID NO: 43) y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de un polipéptido de SEQ ID NO: 42 que además contiene una secuencia líder (= SEQ ID NO: 44).
- 20 Los anticuerpos proporcionados por la presente invención se denominan en lo sucesivo también como "compuesto(s) de (de acuerdo con) la presente invención".
- En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la presente invención que es un anticuerpo monoclonal específico IL-4 humano (hIL-4 mAb).
- 25 Un hIL-4 mAb es un anticuerpo que reconoce específicamente IL-4 humana, es decir, incluye los sitios de enlace de antígeno específicos para IL-4 humana, y que tiene específicamente sus CDRs, pero también otras partes de la cadena pesada y ligera derivadas de inmunoglobulinas humanas.
- El anticuerpo puede ser de cualquier isotipo, incluyendo IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, preferiblemente del isotipo IgG1.
- 30 "Un fragmento del mismo" significa una parte de la secuencia variable de cadena pesada y ligera de un hIL-4 mAb, que conserva la misma capacidad de neutralización y/o especificidad de enlace de antígeno como la molécula de la que se derivan los fragmentos, por ejemplo, un fragmento Fab o un fragmento F(ab')₂ derivado de hIL-4 mAb.
- Un fragmento de Fab contiene la totalidad de las porciones de cadena ligera y amino terminal de la cadena pesada; un fragmento F(ab')₂ es el fragmento formado por 2 fragmentos Fab unidos por medio de enlaces disulfuro. Tales fragmentos se pueden obtener por medios convencionales, por ejemplo, escisión de los anticuerpos monoclonales con las apropiadas enzimas proteolíticas, la papaína y/o la pepsina, o por métodos recombinantes, y los fragmentos de los mismos son útiles como agentes terapéuticos y/o agentes profilácticos.
- 35 "Un análogo del mismo" significa un hIL-4 mAb con una secuencia de aminoácidos que se modifica por al menos un aminoácido fuera de las regiones CDR, por ejemplo, fuera de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada o fuera de CDR1', CDR2' y CDR3' de la cadena ligera. Dicha modificación incluye una modificación química, una sustitución o una transposición de uno o unos pocos aminoácidos, i.e., no más de 10 aminoácidos, la modificación permite que la secuencia de aminoácidos retenga las características biológicas, por ejemplo, la especificidad y la afinidad de antígeno de la secuencia sin modificar. Por ejemplo las mutaciones silenciosas se pueden construir a través de la sustitución para crear sitios de restricción de endonucleasas dentro de o alrededor de las regiones CDR.
- 40 Un análogo también puede surgir como la variación alélica. Una "variación o modificación alélica" es una alteración en la secuencia de ácido nucleico que codifica un anticuerpo de la presente invención fuera de las regiones CDR.
- 45 Tales alteraciones o modificaciones pueden deberse a la degeneración del código genético o pueden ser diseñadas con libertad para proporcionar las características deseadas. Tales variaciones o modificaciones pueden o no dar como resultado alteraciones en cualquier secuencia de aminoácidos codificada, pero conservan las actividades biológicas, por ejemplo, la especificidad y la afinidad de antígeno.

ES 2 504 415 T3

También hemos encontrado polinucleótidos que codifican los compuestos de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención provee los polinucleótidos aislados que comprenden polinucleótidos que codifican un compuesto de la presente invención.

5 En otro aspecto, la presente invención provee los polinucleótidos que comprenden un polinucleótido de SEQ ID NO: 5 y un polinucleótido de la SEQ ID NO: 6.

SEQ ID NO: 5 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

SEQ ID NO: 6 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.

SEQ ID NO: 7 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3.

SEQ ID NO: 8 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4.

10 SEQ ID NO: 13 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9.

SEQ ID NO: 14 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

SEQ ID NO: 15 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

SEQ ID NO: 16 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

SEQ ID NO: 21 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17.

15 SEQ ID NO: 22 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18.

SEQ ID NO: 23 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19.

SEQ ID NO: 24 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20.

SEQ ID NO: 29 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25.

SEQ ID NO: 30 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

20 SEQ ID NO: 31 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27.

SEQ ID NO: 32 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28.

SEQ ID NO: 37 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

SEQ ID NO: 38 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34.

SEQ ID NO: 39 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.

25 SEQ ID NO: 40 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36.

SEQ ID NO: 45 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41.

SEQ ID NO: 46 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42.

SEQ ID NO: 47 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43.

SEQ ID NO: 48 es un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44.

30 Un compuesto de la presente invención se puede producir por medio de técnicas de ADN recombinante. Por lo tanto, una o más moléculas de ADN que codifican el anticuerpo, un fragmento del mismo o un análogo del mismo se pueden construir, colocar bajo secuencias de control apropiadas en un vector apropiado y se transfiere a un huésped apropiado (organismo) para la expresión. El compuesto de la presente invención puede obtenerse, por ejemplo, de forma análoga, de acuerdo con un método convencional junto con la información proporcionada en este

documento, por ejemplo, con el conocimiento de la secuencia de aminoácidos de las regiones hipervariables y/o variables y los polinucleótidos que codifican estas regiones. Un método para construir un gen de dominio variable por ejemplo, se describe en el documento EP 239 400 y se puede resumir brevemente de la siguiente manera:

5 Un vector de expresión replicable que incluye un promotor apropiado unido operativamente a una secuencia de polinucleótidos de interés, por ejemplo que codifica al menos un dominio variable de una cadena de inmunoglobulina pesada o ligera que comprende las CDRs, se prepara, una línea celular apropiada se transforma con dicho vector de expresión, la línea celular transformada se cultiva y se obtiene la inmunoglobulina correspondiente.

En otro aspecto, la presente invención provee un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un compuesto de la presente invención, por ejemplo al menos un polinucleótido de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6.

10 Naturalmente un vector de expresión puede comprender más de un polinucleótido.

En otro aspecto, se revela

15 - Un sistema de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un compuesto de la presente invención en donde dicho sistema de expresión o parte del mismo es capaz de producir un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un hIL-4 mAb, cuando dicho sistema de expresión o parte del mismo está presente en una célula huésped compatible; y

- Una célula huésped aislada que comprende un sistema de expresión como se define anteriormente.

20 Se conocen vectores de expresión, por ejemplo, que comprenden el(los), promotor(es) apropiado(s) y los genes que codifican partes constantes de cadena pesada y ligera, por ejemplo, y están disponibles comercialmente e incluyen por ejemplo, vector de cadena pesada IgG1 y vector de cadena ligera kappa humana. Un vector de expresión o plásmido recombinante convencional se puede producir mediante la colocación del polinucleótido respectivo en asociación operativa con secuencias de control reguladoras convencionales capaces de controlar la replicación y la expresión en, y/o la secreción de, una célula huésped. Las secuencias reguladoras incluyen secuencias promotoras, por ejemplo, promotor CMV, promotor LCK, y secuencias señal apropiadas.

25 Una célula huésped seleccionada puede ser transfectada mediante técnicas convencionales con el vector de interés para crear una célula huésped transfectada, que luego se puede cultivar mediante técnicas convencionales para producir los compuestos de la presente invención.

Las líneas celulares apropiadas se pueden encontrar, por ejemplo, de forma análoga, de acuerdo con un método como convencional. Los huéspedes apropiados son conocidos o se pueden encontrar de acuerdo, por ejemplo, de forma análoga, a un método como convencional e incluyen cultivos celulares o animales transgénicos.

30 Las células huésped o las líneas celulares apropiadas para la expresión de los compuestos de la presente invención son preferiblemente células eucariotas, tales como por ejemplo, CHO, COS, una célula fibroblasto (por ejemplo, 3T3) y células mieloides entre otras, preferiblemente una célula de mamífero, tal como una célula CHO o SP2/0.

35 Los compuestos de la presente invención muestran actividad farmacológica y por lo tanto son útiles como productos farmacéuticos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención interfieren fuertemente con el enlace de IL-4 con un receptor de IL-4 y en este documento también se refiere como compuestos de bloqueo o neutralizantes de IL-4 de la presente invención, incluyendo hIL-4 mAb(s). Los compuestos de la presente invención muestran la actividad y su afinidad se puede determinar en la PRUEBA: MEDICIÓN DE AFINIDAD como se describe en el Ejemplo 1.

40 Un compuesto de la presente invención muestra así la actividad terapéutica contra las enfermedades mediadas por IL-4 y/o IgE, tales como

- diversas enfermedades alérgicas, por ejemplo, incluyendo urticaria, reacciones alérgicas a la medicación, la rinitis, por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, por ejemplo rinoconjuntivitis, dermatitis, por ejemplo la dermatitis atópica, el asma, por ejemplo asma atópica y el asma alérgica, shock anafiláctico;

45 Preferiblemente la dermatitis atópica, asma alérgica, rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, tales como asma alérgica o dermatitis atópica;

- enfermedades autoinmunes, incluyendo, por ejemplo, la enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome de Sjorgen, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, uveítis autoinmune, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico y el penfigoide bulloso;

- trastornos del sistema digestivo en los cuales IL-4 y/o IgE juegan un papel, incluyendo por ejemplo, úlceras, inflamación gástrica, inflamación de la mucosa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino y otros trastornos del sistema digestivo en los cuales IL-4 y/o IgE desempeñan un papel;

- 5 - enfermedades en las que IL-4 y/o IgE se producen en exceso y se considera que contribuyen a la patología, incluyendo, por ejemplo, la esclerosis sistémica (esclerodermia), artritis séptica y la artritis reactiva.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un hIL-4 mAb, para utilizar como un producto farmacéutico, por ejemplo contra enfermedades mediadas por IL-4 y/o IgE, por ejemplo enfermedades alérgicas, por ejemplo, dermatitis atópica, asma alérgica, rinitis alérgica, preferiblemente la dermatitis atópica.

- 10 En otro aspecto, la presente invención provee el uso de la presente invención de un compuesto de la presente invención que es un hIL-4 mAb.

Para uso farmacéutico de un compuesto de la presente invención incluye uno o más, preferiblemente uno, compuestos de la presente invención, por ejemplo una combinación de dos o más compuestos de la presente invención.

- 15 En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento de enfermedades mediadas por IL-4 y/o IgE, por ejemplo, enfermedades alérgicas, por ejemplo, rinoconjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma alérgica, rinitis alérgica, preferiblemente asma alérgica o dermatitis atópica, tal como dermatitis atópica.

- 20 En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento de una enfermedad tal como se describe anteriormente, por ejemplo seleccionada del grupo que consiste de dermatitis atópica, asma alérgica y la rinitis alérgica.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de la presente invención para los usos como se mencionó anteriormente, en donde el compuesto de la presente invención es un hIL-4 mAb.

- 25 Por ejemplo, se ha determinado que la constante de afinidad de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un hIL-4 mAb, un fragmento del mismo o un análogo del mismo, para la IL-4 humana es igual o inferior a 800 pM, por ejemplo, es igual o inferior a 200 pM, tal como de aproximadamente 30 pM y aproximadamente 200 pM, preferiblemente de aproximadamente 45 pM a aproximadamente 170 pM, tal como aproximadamente 100 pM, más preferido de aproximadamente 50 pM, tal como aproximadamente 45 pM.

- 30 Por ejemplo, también se ha determinado que la constante de afinidad de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un hIL-4 mAb, un fragmento del mismo o un análogo del mismo, para la IL-4 humana es de 30 pM a 200 pM, preferiblemente de 45 pM a 170 pM, tal como 100 pM, más preferido 50 pM, tal como 45 pM.

- 35 Por lo tanto, se indica que para el tratamiento de enfermedades mediadas por IL-4, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos grandes, por ejemplo seres humanos, mediante modos de administración similares a dosis similares que utilizan convencionalmente con anticuerpos monoclonales.

También se revela un método de tratamiento de enfermedades que están mediadas por la IL-4 y/o IgE, por ejemplo, enfermedades alérgicas, por ejemplo, dermatitis atópica, asma alérgica, rinitis alérgica, preferiblemente, dermatitis atópica, tratamiento que comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención; por ejemplo, en la forma de una composición farmacéutica.

- 40 En un aspecto adicional un compuesto de la presente invención se administra en combinación con otro agente farmacéuticamente activo, ya sea simultáneamente o en secuencia.

El tratamiento incluye el tratamiento y la profilaxis.

- 45 Para dicho tratamiento, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo de, por ejemplo, la naturaleza química y los datos farmacocinéticos del anticuerpo de la presente invención empleado, el huésped individual, el modo de administración y la naturaleza y severidad de las condiciones a tratar. Sin embargo, en general, para resultados satisfactorios en mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de, por ejemplo, aproximadamente, 0,1 ng/kg a, por ejemplo aproximadamente, 10 mg/kg, tal como de, por ejemplo acerca de, 100 ng/kg a, por ejemplo sobre, 2 mg/kg de un compuesto de la presente invención; administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse mediante cualquier ruta convencional, por ejemplo por vía parenteral, por ejemplo incluyendo administración intravenosa, intradérmica, intramuscular, subcutánea, intranasal, soluciones o suspensiones inyectables o en polvo inhalador.

5 En otro aspecto, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asociación con al menos un excipiente farmacéutico, por ejemplo portador y/o diluyente apropiado, incluyendo por ejemplo cargas, aglutinantes, desintegrantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, azúcares y edulcorantes, fragancias, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras.

10 En otro aspecto, se provee una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que además comprende otro agente activo farmacéuticamente.

Tales composiciones pueden fabricarse, por ejemplo, análogamente de acuerdo con un método convencional, por ejemplo por mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Las formas de dosificación unitarias pueden contener, por ejemplo, por ejemplo, de aproximadamente, 0,5 mg a, por ejemplo aproximadamente, 1000 mg, tal como 1 mg a aproximadamente 500 mg.

15 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar para el tratamiento farmacéutico de acuerdo con la presente invención solo o en combinación con uno o más otros agentes farmacéuticamente activos de la presente invención. Tales otros agentes farmacéuticamente activos incluyen por ejemplo, otros anticuerpos, por ejemplo tales como anticuerpos neutralizantes IgE, citocinas o receptores de citocinas, que se eligen de acuerdo con la condición particular a tratar.

20 Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las que dos o más agentes farmacéuticamente activos se encuentran en la misma formulación; kits, en los cuales dos o más agentes farmacéuticamente activos en formulaciones separadas se venden en el mismo envase, por ejemplo, con las instrucciones para la co-administración; y combinaciones libres en las cuales los agentes farmacéuticamente activos se envasan por separado, pero se proveen las instrucciones para la administración simultánea o secuencial.

25 En los siguientes ejemplos, todas las temperaturas están en grados Celsius (° C) y están sin corregir.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

	Sol. reguladora FACS	PBS, 2% de FCS y 0.2% de NaN ₃
	FCS	suero de ternera fetal
	FITC	isotiocianato de fluoresceína
30	IC ₅₀	concentración inhibitoria
	KLH	hemocianina de lapa californiana
	mAb	anticuerpo monoclonal
	MTX	metotrexato
	PBS	solución salina reguladora de fosfato
35	slgD	inmunoglobulina D de superficie
	rmIL-3	interleucina-3 murina recombinante
	rhIL-4	interleucina-4 humana recombinante
	rhIL-13	interleucina-13 humana recombinante
	rpm	revoluciones por minuto
40	RPMI	Roswell Park Memorial Institute medium

RT	temperatura ambiente
Solución reguladora	sacarosa 272 mM, MgCl ₂ 1 mM, solución reguladora de fosfato 7 mM pH 7.4

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

5 a) Producción de anticuerpos

Los plásmidos que codifican las regiones variables de la secuencia SEQ ID NO: 5 o 7 (= cadena pesada) y la secuencia SEQ ID NO: 6 o 8 (= cadena ligera) del anticuerpo se clonan en casetes de expresión para cadenas ligeras de kappa humana y cadenas pesadas de IgG1 humana.

10 Las regiones determinantes de la especificidad se combinan con los elementos necesarios para generar anticuerpos monoclonales completos, es decir, promotor, secuencia líder y los sitios donantes de corte y empalme para el empalme de los exones de la región constante de anticuerpo que se requieren para la expresión de proteínas de inmunoglobulina funcionales. Los casetes de la región variable de los anticuerpos de cadena pesada y ligera, que codifican las secuencias líder, la región variable y los sitios donantes de corte del iniciador 3' para el corte y empalme de los exones de la región constante CH1-CH4 y kappa, se transfieren en vectores de expresión en mamíferos HC (vector de la cadena pesada, IgG1 humana) y LC (vector de cadena ligera, kappa humana).

15 El plásmido que contiene la cadena ligera y el plásmido que contiene la cadena pesada se introducen en las células Sp2/0 en una tecnología de co-transfección. Por ejemplo, para la transfección, se utilizan células en fase de crecimiento exponencial con una viabilidad de alrededor de 95%. Las células se lavan dos veces con solución reguladora TF fría y la concentración celular se ajusta a 2×10^7 células/ml en solución reguladora TF. Se mezclan 20 0,8 ml de suspensión celular obtenida con 15 µg de cada uno de plásmido de cadena pesada y de cadena ligera y se colocan en hielo durante 10 minutos. La transfección se realiza por electroporación utilizando el Biorad Gene Pulser (280 V y 25 µF). Después de la electroporación, las células se colocaron en hielo durante 15 minutos, se transfirieron en 50 µl de medio de cultivo frío y se incubaron durante 1 día a 37 ° y 5% de CO₂. Para la amplificación clonal, las células resistentes a G418 obtenidas se cultivan en presencia de MTX 200 nM. Una alícuota de la mezcla 25 heterogénea de células se sembró en placas de 96 pozos a una densidad clonal de 1 célula viable/pozo en medio de cultivo que contiene MTX 200 nM permite la selección de poblaciones clonales de células amplificadas. La clonación por dilución límite se aplica para generar líneas celulares clonales después de la amplificación y la adaptación a las condiciones de cultivo libre de suero. Las células se siembran en dos placas de 96 pozos a una concentración de 0,5 células/pozo. Los pozos se examinan al microscopio para la clonación un día después de la siembra. Solamente 30 los anticuerpos monoclonales se usan para realizar más pruebas.

El anticuerpo obtenido comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2.

b) Mediciones de afinidad

35 Las mediciones de afinidad de mAbs humanos de la presente invención se realizan en un instrumento BIAcore 2000™. IgG anti-humana se cubre sobre un BIAcore sensorchip CM-5 (BIAcore), de modo que la aplicación de cantidades definidas de mAbs humanos se produce en la captura sobre esta superficie preparada y por lo tanto en un cambio de propiedades refractarias que se miden. Una solicitud posterior de rhIL-4 da como resultado un cambio adicional de las propiedades refractarias, lo que permite la determinación de la velocidad de asociación (K_{on} , tasa de asociación), así como la velocidad de disociación (K_{off} , tasa de disociación) y el producto de estos dos, la afinidad (K_d , constante de disociación, dada en pM), de acuerdo con el software BIA evaluation 3.0. Se determina el uso de 40 varias concentraciones de rhIL-4 en solución reguladora BIA, una afinidad de 43 pM de un mAb según lo definido por las CDR como se describe en la reivindicación 2a).

c) Determinación del potencial inhibitorio sobre IgE mediada por IL-4

c1) fuentes celulares

45 Las células B humanas se aislaron a partir de sangre periférica, respectivamente, capas leucocitarias por centrifugación de densidad Ficoll-Paque, seguido de separación magnética con cuentas de MACS (Miltenyi Biotech) específicos para CD19 humano o CD22 humano en un dispositivo AutoMACS.

Las células B humanas Naïve se aíslan de manera similar utilizando anticuerpos F(ab')₂ anti-humanos de cabra marcado con FITC sigD F(ab')₂, seguido por cuentas anti-FITC MACS.

c2) Cultivo celular/mantenimiento

5 Los transfectantes (los transfectantes BAF/3 que portan el IL-4R y la IL-13R α 1) se cultivan en medio RPMI 1640 suplementado con Glutamax (Invitrogen), 10% de FCS, 1% de penicilina/estreptomina y 10 ng/ml de rhIL-4 (Novartis). Las células se dividieron 1:1 dos veces por semana, se lavaron con medio fresco sin rhIL-4 y se mantuvieron en dicho medio durante la noche (=células carentes).

Los cultivos de células (naïve) B humanas ex vivo se incubaron en medio X-Vivo (Cambrex, XV15) suplementado con Glutamax, 10% de FCS, 1% de penicilina/estreptomina en placas de 96 pozos (Costar).

c3) ensayo de proliferación de células BAF

10 Las células carentes como se describe en b), se lavaron con medio fresco, se contaron y se ajustaron a 2×10^5 células/ml de los cuales 100 μ l por pozo se distribuyen en placas de 96 pozos (Costar). Para las series de titulación se preparan 4 veces las citocinas rhIL-4, rhIL-13 y RMLL-3 a la concentración final deseada en el mismo medio.

15 Por anticuerpos de la serie de titulación se utilizan ya sea como sobrenadantes de cultivo celular con concentraciones determinadas de ELISA o de material purificado 4 veces a las concentraciones deseadas en el mismo medio. Las pre-diluciones de citocinas y anticuerpos se mezclan en volúmenes iguales y se transfieren 100 μ l de la pre-mezcla al pozo preparado con las células. Se establecen los controles para la proliferación de fondo (medio sin citocinas y sin anticuerpo = 100% de inhibición) y la proliferación máxima (medio con solo citocinas = 0% de inhibición).

20 Después de la incubación durante la noche a 37° en presencia de 5% de CO₂, se adiciona [metil-³H] timidina (Amersham TRK120) 1 μ Ci por pozo en 10 ml de medio y se incuba durante 8 horas. Después de un ciclo de congelación/descongelación las células se recolectan de las placas en las esterillas de filtración utilizando un recolector Tomtek. Las esterillas de filtración se secan en un horno de microondas durante 2 minutos a 650 W y se transfieren a una bolsa de muestra junto con una lámina de Cera de Centelleo Meltilex (Wallac). La cera se funde a través del filtro y los filtros obtenidos se colocan dentro de casetes apropiados y se inserta en un lector de micro-beta (Wallac) para el recuento de centelleo utilizando un programa de medición de 30 segundos por campo y extrapolando a recuentos por minuto.

Una IC₅₀ de 30 pM se mide en este sistema de prueba para el anticuerpo.

c4) Expresión inducida de CD23 inducida por IL-4 en las células B

30 Las células B separadas de MACS se ajustan a $0,5-1 \times 10^6$ células/ml en XV15 y se siembran en 100 μ l por pozo de placas de 96 pozos de fondo redondo. Las citocinas (final 1 ng/ml) y mAb (final 2 μ g/ml - 2 ng/ml) son pre-diluidas y pre-mezcladas como se describe anteriormente y se adicionaron en 100 μ l para alcanzar un volumen final de 200 μ l.

Después de cultivar durante la noche a 37° en presencia de 5% de CO₂, las células se transfieren a placas de 96 pozos (Costar) y se centrifugan a 2200 rpm (~ 1000 xg) durante 1 minuto después de la agitación el sobrenadante se lavó con solución reguladora FACS.

35 Se preparan mAbs etiquetado con Florochrome [HLA-DR FITC (Caltag MHLDR01 # 1: 800), CD19 PE (Caltag MHCD1904 # 1: 200) y CD23 APC (Caltag MHCD2305 # 1: 200)] en solución reguladora FACS y se distribuyen en 50 μ l por pozo. Después de 30-60 minutos de incubación a temperatura ambiente, los pozos se llenan con solución reguladora de FACS, se centrifugan y el residuo obtenido de la centrifugación se lava con solución reguladora FACS. Las células se vuelven a suspender en solución reguladora FACS con 2 μ g/ml de yoduro de propidio y se analizan en un citómetro de flujo láser dual citómetro FacsCalibur (BD Biosciences). Las células se dispersan de acuerdo con sus propiedades de dispersión hacia adelante y de dispersión lateral, así como su capacidad para excluir el yoduro de propidio y su expresión de CD19. Se determinan la media de intensidades de fluorescencia y el porcentaje de células por encima del umbral arbitrario (establecido en las células no inducidas) en la expresión de CD23. Expresión de línea de base (100% de inhibición) en células sin citoquina, mientras que el 0% de inhibición se establece en las células incubadas con citoquina pero sin mAb.

45 Se determina una CI₅₀ de 334 pM para este anticuerpo para la expresión CD23 inducida por IL-4 sobre las células como se ha descrito anteriormente, en presencia de IL-4 humana recombinante 70 pM.

c5) Producción de IgE inducida por IL-4 la por las células B naïve

Las células B naïve ordenadas magnéticamente se ajustan a 3×10^5 células por ml en XV15 y se siembran 100 μ l por pozo en placas de 96 pozos en un orden de 6 x 6 en el centro de la placa, rodeada por pozos llenos de PBS los

10 días de cultivo a 37° en la presencia de 5% de CO₂. Una de cada placa se prepara por mAb a ensayar, que consta de 3 pozos cada control no inducido e inducido y las repeticiones por quintuplicado de titulaciones de mAb a partir de 7 µg/ml y se realiza en dilución de 3 veces a concentraciones finales de 29 ng/ml adicionadas en 50 µl de pre-dilución concentrada cuatro veces. Las condiciones de inducción son rhIL-4 a 20 ng/ml más anti-CD40 mAb (Novartis) a concentraciones finales de 0,5 µg/ml también adicionadas en 50 µl de pre-dilución concentrada cuatro veces. Se determinan las concentraciones de IgE al final del periodo de cultivo mediante el método ELISA de fase doble estándar.

Se determina una IC₅₀ de 2806 pM para este anticuerpo para IL-4 inducida por IgE sobre las células como se describe anteriormente.

10 **Ejemplos 2 a 6:**

Los anticuerpos se obtienen de forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 y comprenden las siguientes secuencias de aminoácidos:

Ejemplo 2 es un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10.

Ejemplo 3 es un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18.

15 Ejemplo 4 es un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 26.

Ejemplo 5 es un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 33 y SEQ ID NO: 34.

Ejemplo 6 es un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 41 y SEQ ID NO: 42.

La Tabla 1 resume los valores de IC₅₀ de los anticuerpos en los diversos sistemas de prueba como se describe en el Ejemplo 1 b a c.

20 TABLA 1:

	K _d [PM]	IC ₅₀ [PM] medida en los ensayos particulares		
		Proliferación de células BAF	CD23 inducida por IL-4	IgE inducida por IL-4
Ej. 1	43	30	334	2806
Ej. 2	59	50	463	5339
Ej. 3	89	84	873	7813
Ej. 4	66	688	848	7570
Ej. 5	84	218	2835	9944
Ej. 6	170	167	2869	2648

LISTA DE SECUENCIAS

SEQ ID NO: 1

25 (secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena pesada corresponden a CDR1, CDR2 y CDR3)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVTFIWDDGSFKYYAES
VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIFDIWGQGTMTVTVSS

SEQ ID NO: 2

ES 2 504 415 T3

(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena ligera corresponden a CDR1', CDR2' y CDR3)

AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISRALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIKRT

SEQ ID NO: 3

5 (secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 1 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en negrita corresponden a la secuencia líder)

MEFGLNWWFLVALFRGVHCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGK
GLEWVTFIWDDGSFKYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIFDI
WGQGTMTVSS

SEQ ID NO: 4

10 (secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 2 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en negrita corresponden a la secuencia líder)

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISRALAWYQQKPGK
APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIKRT

SEQ ID NO: 5

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACATTTATATGGGATGATGGAAGTTTTAAATATTATGCAGAG
TCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATTTGCAAATG
AACAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCTGTGTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGTCTCC
TGATATATTTGATATCTGGGGCCAAGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

15 SEQ ID NO: 6

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2)

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGAGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA
AGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG
CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC
AACTTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGA
GATTAACGAACT

SEQ ID NO: 7

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3)

ES 2 504 415 T3

ATGGAGTTTGGGCTGAACTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTCAGAGGTGTCCACTGTCAGGTG
CAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG
GGGCTGGAGTGGGTGACATTTATATGGGATGATGGAAGTTTTAAATATTATGCAGAGTCCGTG
AAGGGCCGATTACCCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATTTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGTCTCCTGATAT
ATTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO: 8

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAG
ATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTAC
CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGAGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAG
GGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT
TCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT
TTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAAATAGTTACCCATCACCTTCGGCCAAGGGACACGAC
TGGAGATTAACGAACT

5 **SEQ ID NO: 9**

(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena pesada corresponden a CDR1, CDR2 y CDR3)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSSFGMHWRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSNEYADS
VKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIFDIWGQGMVTVSS

SEQ ID NO: 10

10 *(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena ligera corresponden a CDR1', CDR2' y CDR3')*

AIQLTQSPSSLSASVGRVTITCRTSQGIRSALAWYQQNPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG
SGDFTLTISSLQPEDFATYYCQFNSYPVTFGQGRLEIKRT

SEQ ID NO: 11

15 *(secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 9 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en negrita corresponden a la secuencia líder)*

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSSFGMHWRQAPGK
GLEWVAVIWIYDGSNEYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIF
DIWGQGMVTVSS

SEQ ID NO: 12

(secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 10 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en negrita corresponden a la secuencia líder)

**MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRTSQGIRSAWYQQNPGK
APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPVTFGQGRLEIKRT**

SEQ ID NO: 13

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9)

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCGTCTGGATCACCTAAGTAGCTTTGGCATGCACTGGTCCGCCAGGCTCC
AGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAG
ACTCGGTGAAGGGCCGATTACCACCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA
ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGT
CTCCTGATATTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

5 **SEQ ID NO: 14**

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10)

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCCGACAAGTCAGGGCATTGCGAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAACCCCGGGAA
AGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAG
CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG
CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCGTCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGG
AGATTAACGAAC

SEQ ID NO: 15

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTAAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTG
CAACTGGTGGAGTCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCGTCTGGATCACCTAAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG
GGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCACCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACA
GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGTCTCCTGA
TATTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

10

SEQ ID NO: 16

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCCGACAAGTCAGGGCATTGCGAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAACCCC
GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
ATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCGTCACCTTCGGCCAAGGGACAG
ACTGGAGATTAACGAAC

SEQ ID NO: 17

(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena pesada corresponden a CDR1, CDR2 y CDR3)

QVQLVESGGGMVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMHWVRQAPGKGLEWVTVIWYDGNNQYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIFDIWGQGTMTVSS

5 **SEQ ID NO: 18**

(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena ligera corresponden a CDR1', CDR2' y CDR3')

AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPITFGQGTRLEIKRT

SEQ ID NO: 19

10 *(secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 17 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en negrita corresponden a la secuencia líder)*

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGMVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMHWVRQAPGK
GLEWVTVIWYDGNNQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIF
DIWGQGTMTVSS

SEQ ID NO: 20

15 *(secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 18 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en negrita corresponden a la secuencia líder)*

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSYLAWYQQKPGK
APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPITFGQGTRLEIKRT

SEQ ID NO: 21

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCATGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGCGTCTGGATCACCCCTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAGTTATATGGTATGATGGAAATAATCAATACTATGCAGA
CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT
GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATTA TACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGTCT
CCTGATATTTTTGATATCTGGGGCCAAGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

20 **SEQ ID NO: 22**

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18)

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA
AGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG
CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG
CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGG
AGATTAACGAACT

SEQ ID NO: 23

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCCTCGTTGCTCTTTAAGAGGTGTCCAGTGTCCAGGTG
CAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCATGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCGTCTGGATTCACCCTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG
GGGCTGGAGTGGGTGACAGTTATATGGTATGATGGAAATAATCAATACTATGCAGACTCCGTG
AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGTCTCCTGATAT
TTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

5 **SEQ ID NO: 24**

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
ATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACACG
ACTGGAGATTAACGAACT

SEQ ID NO: 25

10 *(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena pesada corresponden a CDR1, CDR2 y CDR3)*

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGDTFSSYAIWVRQAPGQGF^WMG^{II}IPVIGTVN^{YEERF}
QDRVTITADNSTSTAYMELTSLRSEDTAVYFCG^{REEGFL}DYWGQGLTV^{VSS}

SEQ ID NO: 26

(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena ligera corresponden a CDR1', CDR2' y CDR3')

15 AIQLTQSPSSLSASVGD^{RVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES}GVPSRFSGSG
SGTDFLTISLQPEDFATYYCQ^{QFNSYPL}LTFGGGTKVEIKRT

SEQ ID NO: 27

(secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 25 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en **negrita** corresponden a la secuencia líder)

MDWTWRFLFVVAATGVQSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKV**SCKASGDTFSSYAISWVRQAPGQ**
GF**EW**MG**GI**IPVIGTVNYEERFQDRVTITAD**NSTSTAYMELTSLR**SEDTAVYFC**G**REE**GFLDYWGQ**
GTLVT**VSS**

SEQ ID NO: 28

5 (secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 26 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en **negrita** corresponden a la secuencia líder)

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWY**Q**Q**KP**
G**KAPKLLI**YDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFLT**ISSLQ**PEDFATY**YCQQFNSYPL**LT**FGGGTK**
VEIK**RT**

SEQ ID NO: 29

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25)

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT**CCTCGGTGAAGGTCT**
CCTGCAAGGCTTCTGGAGACACCTT**CAGCAGTTATGCTATCAGTTGGGTGCGACAGGCCCT**
GGACAAGGGTTT**GAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTGTCATTGGTACAGTAAATTATGAAGA**
GAGATTCCAGGACAGAGT**CACGATTACCGCGGACAATTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGT**
TGACTAGTCTGAGATCTGAAGACACGGCCGTGATTTTTGTGGGAGAGAAGAGGGCTT**CCTT**
10 GACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGT**CACCGTCTCCTCA**

SEQ ID NO: 30

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTT**CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG**
ATTTT**GCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCTTCTCACTTTCGGCGGAGGGAC**
CAAGGTGGAGATCAAACGTACG

SEQ ID NO: 31

15 (nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27)

ATGGACTGGACCTGGAGGTT**CCTCTTTG**TGGTGGCAGCAGCTACAGGTGTCCAGTCCCAGGT
CCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT**CCTCGGTGAAGGTCTCCTGC**

AAGGCTTCTGGAGACACCTTCAGCAGTTATGCTATCAGTTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA
AGGGTTTGGATGGATGGGAGGGATCATCCCTGTCATTGGTACAGTAAATTATGAAGAGAGATT
CCAGGACAGAGTCACGATTACCGCGGACAATTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGACTA
GTCTGAGATCTGAAGACACGGCCGTGTATTTTTGTGGGAGAGAAGAGGGCTTCCTTGACTATT
GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 32

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
ATTTGCAACTTACTGTCAACAGTTAATAGTTACCCTCTTCTCACTTCGGCGGAGGGAC
CAAGGTGGAGATCAAACGTACG

5 **SEQ ID NO: 33**

(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena pesada corresponden a CDR1, CDR2 y CDR3)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSCCGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSSNKYAD
SVKGRF^TISRDTSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCATDSSGSFYEYFQHWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 34

10 *(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena ligera corresponden a CDR1', CDR2' y CDR3')*

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGINSALAWYQKPKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPYTFGQGTKLEIKRT

SEQ ID NO: 35

15 *(secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 33 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en negrita corresponden a la secuencia líder)*

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF^TTFSCCGMHWVRQAPGK
GLEWVAVIWYDGSSNKYADSVKGR^FTISRDTSKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCATDSSGSFYEYF
QHWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 36

(secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 34 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en negrita corresponden a la secuencia líder)

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGINSALAWYQKPKGK
APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPYTFGQGTKLEIKRT

20

SEQ ID NO: 37

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTTGCTGTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGA
CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACACTTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT
GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGACAGATAGTTCGGGGAGTT
TTTATGAATACTTCCAGCACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 38

5 *(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34)*

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAAACAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA
AGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAG
CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG
CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG
AGATCAAACGAACT

SEQ ID NO: 39

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGTCCAGGTG
CAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCGTCTGGATTACCTTCAGTTGCTGTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG
GGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACACTTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACA
GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGACAGATAGTTCGGGGAGTTTTTAT
GAATACTTCCAGCACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10 **SEQ ID NO: 40**

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAAACAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
ATTTTGAACCTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAA
GCTGGAGATCAAACGAACT

SEQ ID NO: 41

15 *(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena pesada corresponden a CDR1, CDR2 y CDR3)*

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLDWVAVVWYDGGYKFYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSGSFYEYLQHWGQGTLTVSS

SEQ ID NO: 42

(secuencia de aminoácidos del polipéptido maduro de aminoácidos subrayados de cadena ligera corresponden a CDR1', CDR2' y CDR3')

AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPHFVDPGQAGDQTNCG

5

SEQ ID NO: 43

(secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 41 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en negrita corresponden a la secuencia líder)

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGR
GLDWVAVVWYDGGYKFYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSGSFYEY
LQHWGQGTLTVSS

10 **SEQ ID NO: 44**

(secuencia de aminoácidos del polipéptido de SEQ ID NO: 42 con la secuencia líder, los aminoácidos marcados en negrita corresponden a la secuencia líder)

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPKG
APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPHFVDPGQAGDQT
NCG

SEQ ID NO: 45

15 *(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41)*

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGCAGGGGGCTGGACTGGGTGGCAGTTGTGTGGTATGATGGAGGTTATAAGTTCTATGCAGA
CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT
GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGTTCCGGGGAGTT
TTTATGAATACTTACAACATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 46

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42)

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA
AGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAG
CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTG
CAACTTACTGTCAACAGTTAATAGTTACCCTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAG
ATCAAACGAACT

SEQ ID NO: 47

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTAAGAGGTGCCAGTGTCCAGGTG
CAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTGGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAG
GGGGCTGGACTGGGTGGCAGTTGTGTGGTATGATGGAGGTTATAAGTTCTATGCAGACTCCG

TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACA
GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGTTCGGGGAGTTTTTAT
GAATACTTACAACATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

5 **SEQ ID NO: 48**

(nucleótidos que codifican una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTTCCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
ATTTTGCAACTTACTGTCAACAGTTAATAGTTACCCTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGC
TGGAGATCAAACGAACT

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> NOVARTIS AG
- 10 <120> Compuesto orgánico
- <130> 4-33746A/NFI 8059
- <160> 48
- <170> PatentIn version 3.1
- <210> 1
- 15 <211> 120
- <212> PRT
- <213> Homo Sapiens

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Thr Phe Ile Trp Asp Asp Gly Ser Phe Lys Tyr Tyr Ala Glu 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 Glu Gly Ser Trp Ser Pro Asp Ile Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 2

<211> 109

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 2

Ala Ile Gln Leu 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 Arg Ala
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

<210> 3

<211> 139

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 3

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

ES 2 504 415 T3

<210> 4

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

5 <400> 4

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

<210> 5

<211> 360

<212> ADN

10 <213> Homo Sapiens

<400> 5

ES 2 504 415 T3

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgggccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgccca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacattt atatgggatg atggaagttt taaatattat 180
 gcagagtccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ttgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagagggc 300
 agctgggtctc ctgatatatt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca 360

<210> 6

<211> 327

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 6

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agagctttag cctgggatca gcagaaacca 120
 gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accccatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa acgaact 327

<210> 7

<211> 441

10 <212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 7

ES 2 504 415 T3

atggagtttg ggctgaactg ggttttcctc gttgctcttt tcagaggtgt ccaactgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggagggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatgccatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt gacatttata tgggatgatg gaagttttaa atattatgca 240
gagtccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatttg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaagacacg gctgtgtatt actgtgagag agagggcagc 360
tggctcctg atatatttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcaggc 420
ccatccgtct tccccctggc g 441

<210> 8

<211> 393

<212> ADN

5 <213> Homo Sapiens

<400> 8

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
agatgtgcca tccagttgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
gtcaccatca cttgccgggc aagtcagggc attagcagag ctttagcctg gtatcagcag 180
aaaccagggg aagctcctaa gctcctgac tatgatgcct ccagtttggg aagtggggtc 240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcacat cagcagcctg 300
cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttaccc catcaccttc 360
ggccaagggg cacgactgga gattaaacga act 393

<210> 9

<211> 120

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

ES 2 504 415 T3

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

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 10

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Val
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

<210> 11

<211> 139

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 11

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

ES 2 504 415 T3

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

<210> 12

<211> 131

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 12

ES 2 504 415 T3

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

<210> 13

<211> 360

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 13

caggtgcaac tggtggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttaagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccacc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggc 300
 agctgggtctc ctgatatttt tgatatctgg ggccaagggga caatgggtcac cgtctcttca 360

ES 2 504 415 T3

<210> 14

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

5 <400> 14

```

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc ggacaagtca gggcattcgc agtgcttag cctggtatca gcagaacccc      120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ttaaatagtt accccgtcac cttcggccaa      300
gggacacgac tggagattaa acgaact                                           327
    
```

<210> 15

<211> 417

<212> ADN

10 <213> Homo sapiens

<400> 15

```

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag      60
gtgcaactgg tggagtcggg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc      120
tgtgcagcgt ctggattcac cttaaagtagc tttggcatgc actgggtccg ccaggctcca      180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgatg gaagtaatga atactatgca      240
gactccgtga agggccgatt caccacctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg      300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag agagggcagc      360
tggctcctg atatTTTTga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca      417
    
```

<210> 16

<211> 393

15 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 16

ES 2 504 415 T3

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgcca tccagttgac ccagctcca tcctcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcaccatca cttgccggac aagtcagggc attcgcagtg ctttagcctg gtatcagcag 180
 aaccccgga aagctcctaa gctcctgatc tatgatgcct ccagtttggg aagtggggtc 240
 ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
 cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttacc cgtcaccttc 360
 ggccaagga cagcactgga gattaaacga act 393

<210> 17

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 17

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Asn Gln 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 Glu Gly Ser Trp Ser Pro Asp Ile Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 18

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Ala Ile Gln Leu 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 Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

5 <210> 19

<211> 139

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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

<210> 20

<211> 131

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 20

ES 2 504 415 T3

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

<210> 21

<211> 360

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 21

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc atggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atatggtatg atggaaataa tcaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagagggc 300
 agctggtctc ctgatatttt tgatatctgg ggccaagggga caatgggtcac cgtctcttca 360

<210> 22

<211> 327

ES 2 504 415 T3

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 22

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agttatntag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accccatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa acgaact 327

5

<210> 23

<211> 417

<212> ADN

<213> Homo sapiens

10 <400> 23

atggagtttg ggctgagctg ggtttctctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcatg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattcac cctcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt gacagttata tggatgatg gaaataatca atactatgca 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtatatt actgtgagag agagggcagc 360

tggctctctg atatTTTTga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 417

<210> 24

<211> 393

<212> ADN

15 <213> Homo sapiens

<400> 24

ES 2 504 415 T3

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgcca tccagttgac ccagctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcaccatca cttgccgggc aagtcagggc attagcagtt atttagcctg gtatcagcag 180
 aaaccagggga aagctcctaa gctcctgatc tatgatgcct ccagtttgga aagtggggtc 240
 ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
 cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttacc catcaccttc 360
 ggccaagggga cacgactgga gattaaacga act 393

<210> 25

<211> 116

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 25

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

<210> 26

<211> 110

ES 2 504 415 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Ala Ile Gln Leu 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 Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

5 <210> 27

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

ES 2 504 415 T3

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

<210> 29

<211> 348

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 29

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggaga caccttcagc agttatgcta tcagttgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggtttgagtg gatgggaggg atcatcctg tcattggtac agtaaattat 180
 gaagagagat tccaggacag agtcacgatt accgcggaca attccacgag cacagcctac 240
 atggagttga ctagtctgag atctgaagac acggccgtgt atttttgtgg gagagaagag 300
 ggcttccttg actattgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 30

<211> 396

ES 2 504 415 T3

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 30

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgcca tccagttgac ccagctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga	120
gtcaccatca cttgccgggc aagtcagggc attagcagtg ctttagcctg gtatcagcag	180
aaaccagga aagctcctaa gctcctgac tatgatgcct ccagtttga aagtggggtc	240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg	300
cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttacc tcttctcact	360
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cgtacg	396

5 <210> 31

<211> 405

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 31

atggactgga cctggagggt cctctttgtg gtggcagcag ctacaggtgt ccagtcccag	60
gtccagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg ggtcctcggg gaaggctctc	120
tgcaaggctt ctggagacac cttcagcagt tatgctatca gttgggtgcg acaggcccct	180
ggacaagggg ttgagtggat gggagggatc atccctgtca ttggtacagt aaattatgaa	240
gagagattcc aggacagagt cacgattacc gcggacaatt ccacgagcac agcctacatg	300
gagttgacta gtctgagatc tgaagacacg gccgtgtatt tttgtgggag agaagagggc	360
ttccttgact attggggcca ggaaccctg gtcaccgtct cctca	405

10

<210> 32

<211> 396

<212> ADN

<213> Homo sapiens

15 <400> 32

ES 2 504 415 T3

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgcca tccagttgac ccagctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcacatca cttgccgggc aagtcagggc attagcagtg ctttagcctg gtatcagcag 180
 aaaccagga aagctcctaa gctcctgatc tatgatgcct ccagtttggga aagtggggtc 240
 ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcacat cagcagcctg 300
 cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttacc tcttctcact 360
 ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cgtacg 396

<210> 33

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 33

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

<210> 34

<211> 109

ES 2 504 415 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Ala Ile Gln Leu 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 Asn Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

5 <210> 35

<211> 140

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

ES 2 504 415 T3

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Cys Cys Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
 85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Ser Ser Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Phe Gln
 115 120 125

His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 36

<211> 131

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

<210> 37

<211> 363

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 37

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt tgctgtggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gacagatagt 300
 tcggggagtt tttatgaata cttccagcac tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

ES 2 504 415 T3

<210> 38

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

5 <400> 38

```

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaac agtgctttag cctggtatca gcagaaacca      120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgtacac ttttggccag      300
gggaccaagc tggagatcaa acgaact                                           327

```

<210> 39

<211> 420

<212> ADN

10 <213> Homo sapiens

<400> 39

```

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag      60
gtgcagctgg tggagtctgg gggagggctg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc      120
tgtgcagcgt ctggattcac cttcagttgc tgtggcatgc actgggtccg ccaggctcca      180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatgatg gaagtaataa atactatgca      240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacactt ccaagaacac gctgtatctg      300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgac agatagttcg      360
gggagttttt atgaatactt ccagcactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcctca      420

```

<210> 40

<211> 393

15 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 40

ES 2 504 415 T3

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgcca tccagttgac ccagttctca tctcctctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcaccatca cttgccgggc aagtcagggc attaacagtg ctttagcctg gtatcagcag 180
 aaaccagggg aagctcctaa gctcctgatc tatgatgcct ccagtttgga aagtggggtc 240
 ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
 cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttaccc gtacactttt 360
 ggccagggga ccaagctgga gatcaaacga act 393

<210> 41

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 41

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Asp Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Val Trp Tyr Asp Gly Gly Tyr Lys 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 Ser Ser Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Leu Gln His Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 42

<211> 110

ES 2 504 415 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Ala Ile Gln Leu 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 Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro His
85 90 95
Phe Trp Pro Gly Asp Gln Ala Gly Asp Gln Thr Asn Cys Gly
100 105 110

5 <210> 43

<211> 140

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

ES 2 504 415 T3

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

<210> 44

<211> 132

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 44

ES 2 504 415 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Phe Asn Ser Tyr Pro His Phe Trp Pro Gly Asp Gln Ala Gly Asp Gln
115 120 125

Thr Asn Cys Gly
130

<210> 45

<211> 363

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 45

ES 2 504 415 T3

caggtgcagt tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt ggctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg ggctggactg ggtggcagtt gtgtggtatg atggaggtta taagttctat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagt 300
tcggggagtt tttatgaata cttacaacat tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 46

<211> 325

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 46

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcactt ttggccaggg 300
gaccaagctg gagatcaaac gaact 325

<210> 47

<211> 420

10 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 47

ES 2 504 415 T3

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
 gtgcagttgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtcctt gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtggc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
 ggcagggggc tggactgggt ggcagttgtg tggatgatg gaggttataa gttctatgca 240
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcbag agatagttcg 360
 gggagttttt atgaatactt acaacattgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcctca 420

<210> 48

<211> 391

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 48

atggacatga ggggtccccg tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgcca tccagttgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcaccatca cttgccgggc aagtcagggc attagcagtg ctttagcctg gtatcagcag 180
 aaaccagggg aagctcctaa gctcctgac tatgatgcct ccagtttggg aagtggggtc 240
 ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
 cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttaccc tcacttttgg 360
 ccaggggacc aagctggaga tcaaacgaac t 391

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal específico de IL-4 humana que comprende un polipéptido de SEQ ID NO: 1 y un polipéptido de SEQ ID NO: 2.
2. Los polinucleótidos aislados que codifican la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo de la reivindicación 1.
- 5 3. El polinucleótido aislado que comprende un polinucleótido de SEQ ID NO: 5 y un polinucleótido de SEQ ID NO: 6.
4. Un vector de expresión que comprende los polinucleótidos de las reivindicaciones 2 o 3.
5. El anticuerpo de la reivindicación 1, para su uso como un producto farmacéutico.
6. El anticuerpo de la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica, el asma alérgica o la rinitis alérgica.
- 10 7. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de las reivindicaciones 1, en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.