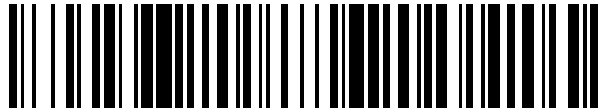


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 352**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2007 E 07867194 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 2076541**

54 Título: **Proteínas de fijación al antígeno receptor A de la IL-17**

30 Prioridad:

02.10.2006 US 827882 P

05.12.2006 US 873072 P

04.09.2007 US 969895 P

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

09.04.2015

73 Titular/es:

KIRIN-AMGEN, INC. (100.0%)

One Amgen Center Drive

Thousand Oaks CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:

TOCKER, JOEL;

PESCHON, JACQUES J.;

FITZPATRICK, DAVID;

SMOTHERS, JAMES F.;

MEHLIN, CHRISTOPHER y

LIM, AI CHING

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 533 352 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

Proteínas de fijación al antígeno receptor A de la IL-17

Campo de la invención

La presente invención se refiere a los anticuerpos contra el receptor A de la IL-17 (IL-17RA o IL-17R), a las secuencias polinucleotídicas que codifican dichos anticuerpos y a las composiciones de los anticuerpos para ser usados en el tratamiento de enfermedades mediadas por la activación del receptor A de la IL-17 por acción de uno o más ligandos IL-17.

Antecedentes

La IL-17A es una citocina inflamatoria que se identificó al principio como un transcrito de expresión selectiva en los linfocitos T activados. El IL-17RA se expresa de manera ubicua y se ha demostrado que se fija a la IL-17A con una afinidad de aproximadamente 0,5 nM (Yao et al., 1995, *Immunity* 3: 811-821). Se han identificado otros cinco ligandos más de tipo IL-17 (IL-17B a IL-17F) y otros cuatro receptores más de tipo IL-17RA (IL-17RB a IL-17RE) (Kolls y Linden, 2004, *Immunity* 21: 467-476).

Se ha demostrado que el IL-17RC se fija a la IL-17A y a la IL-17F. Las observaciones de que la deficiencia del IL-17RA y la neutralización del IL-17RA con anticuerpos suprimen el funcionamiento de IL-17A e IL-17F sugieren que el IL-17RC no puede transmitir una señal de IL-17A o IL-17F en ausencia del IL-17RA (Toy et al., 2006, *J. Immunol.* 177: 36-39; McAllister et al., 2005, *J. Immunol.* 175: 404-412). Adicionalmente, la expresión forzada del IL-17RC en las células sin IL-17RA no restaura el funcionamiento de IL-17A o IL-17F (Toy et al., 2006, *J. Immunol.* 177: 36-39).

La IL-17A y la IL-17F se expresan predominantemente desde los linfocitos T CD4⁺ memoria activados (Kolls y Linden, 2004, véase más arriba). Se ha propuesto que un subconjunto de linfocitos T CD4⁺ patógenos productores de IL-17A, Th1L-17, se expande en presencia de la IL-23 (Langrish et al., 2005, *J. Exp. Med.* 201: 233-240). Adicionalmente, se ha demostrado que la IL-15 y el miembro de la superfamilia de TNF, OX40L, inducen la expresión de la IL-17A (Nakae et al., 2003b, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 5986-5990; Ziolkowska et al., 2000, *J. Immunol.* 164: 2832-2838). La IL-6 y el TGF- β también inducen la expresión de la IL-17A.

La IL-17A y la IL-17F se fijan al IL-17RA y lo activan. Se ha demostrado que el IL-17RA es importante para regular las respuestas inmunitarias. La activación del IL-17RA conduce a la producción de las citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y otra proteínas que contribuyen a los síntomas y/o la patología de numerosas enfermedades. La IL-17A es una citocina inflamatoria que induce la producción de citocinas y otros mediadores que conducen a enfermedades y efectos fisiológicos tales como la inflamación, la degradación de cartílagos y la resorción ósea. La IL-17A también interviene en una serie de afecciones inflamatorias que incluyen artritis (artritis reumatoide), psoriasis, enteropatía inflamatoria, esclerosis múltiple y asma. (Li et al., 2004, *Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 24: 294-296; Fujino et al., 2003, *Gut.* 52: 65-70; Kauffman et al., 2004, *J. Invest. Dermatol.* 123: 1037-1044; Mannon et al., 2004, *N. Engl. J. Med.* 351: 2069-2079; Matusevicius et al., 1999, *Mult. Scler* 5, 101-104; Linden et al., *Eur Respir J.* mayo de 2000; 15(5): 973-7; Molet et al., 2001, *J. Allergy Clin. Immunol.* 108: 430-438). Los estudios recientes han sugerido que la IL-17F interviene en la inducción de respuestas inflamatorias (Oda et al., 2006, *American J. Resp. Crit. Care Medicine*, 15 de enero de 2006; Numasaki et al., 2004, *Immunol. Lett.* 95: 97-104).

Los aspectos de la invención dan a conocer proteínas de fijación a antígeno que se fijan específicamente al IL-17RA e inhiben la activación del IL-17RA mediada por los miembros de la familia de la IL-17 tales como, pero sin limitarse a ellos, IL-17A y/o IL-17F, como se describe con más detalle en la presente memoria.

Breve descripción de los dibujos

En la figura 1 se muestra un dendrograma del análisis filogenético de las CDR (regiones determinantes de la complementariedad) de los dominios variable de cadena pesada (V_H) y variable de cadena ligera (V_L) de diferentes proteínas (anticuerpos) de fijación al antígeno IL-17R.

En la figura 2 se representa un alineamiento de las secuencias aminoacídicas de las CDR de los dominios variables de cadena pesada (V_H) de diferentes proteínas (anticuerpos) de fijación al antígeno IL-17R. Se resaltan las regiones CDR1, CDR2 y CDR3.

En la figura 3 se representa un alineamiento de las secuencias aminoacídicas de las CDR de los dominios variables de cadena ligera (V_L) de diferentes proteínas (anticuerpos) de fijación al antígeno IL-17R. Se resaltan las regiones CDR1, CDR2 y CDR3.

En la figura 4 se muestra que las puntuaciones clínicas medias de los ratones IL-17RA^{-/-} (ratones agénicos o KO) son mucho más bajas que las de los ratones genéticamente intactos (WT, por su nombre en inglés) en un modelo de artritis inducida por colágeno (AIC).

En la figura 5 se muestra el retraso de la aparición de la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) en los

ratones agénicos sin el IL-17RA en comparación con los ratones genéticamente intactos en un modelo inducido por la glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG, por su nombre en inglés).

En la figura 6 se muestra la reducción de las puntuaciones clínicas en los ratones agénicos sin el IL-17RA en comparación con los ratones genéticamente intactos en un modelo inducido por MOG.

- 5 En la figura 7 se muestra que los ratones agénicos sin el IL-17RA tienen menos cantidad de células inflamatorias en líquido de lavado broncoalveolar (LBA) que el genéticamente intacto en un modelo de asma inducido por la ovalbúmina.

- En la figura 8 se muestra que los ratones agénicos sin el IL-17RA tienen menos cantidad de eosinófilos (figura 8A), neutrófilos (figura 8B) y linfocitos (figura 8C) en líquido de LBA que los ratones genéticamente intactos en un modelo de asma inducida por la ovalbúmina. En la figura 8D se muestra la ausencia de cambios en los macrófagos del líquido del LBA observada en los ratones WT o en los ratones agénicos sin el IL-17RA (intactos o provocados con OVA).
- 10

- En la figura 9 se muestra la inhibición dependiente de la dosis mediante un Acm contra IL-17RA en un modelo genéticamente intacto (WT) de artritis inducida por colágeno (AIC). Se observó una $P < 0,05$ cuando se comparó el Acm contra el IL-17RA en los grupos de tratamiento con 100 μg y 300 μg frente al grupo de tratamiento de control (días 13, 15 y 16).
- 15

- En la figura 10 se muestran los resultados del tratamiento terapéutico con el Acm contra el IL-17RA. Los datos muestran la estabilización de las puntuaciones clínicas medias de los ratones genéticamente intactos en un modelo estándar de AIC. Estos datos demuestran que la inhibición del IL-17RA mediante una proteína de fijación al antígeno IL-17RA puede ser terapéuticamente útil para tratar la artritis reumatoide (AR), en especial para la protección del hueso y del cartílago de la articulación.
- 20

- En la figura 11 se muestra que el tratamiento terapéutico con el Acm anti-IL-17RA estabilizó las puntuaciones clínicas medias de los ratones agénicos sin TNFR p55/p75 en un modelo estándar de AIC. Estos datos demuestran que la inhibición del IL-17RA mediante una proteína de fijación al antígeno IL-17RA puede ser terapéuticamente útil para tratar la AR, en especial para la protección del hueso y del cartílago de la articulación. En particular, la inhibición del IL-17RA fue capaz de estabilizar la enfermedad en un modelo independiente de la señalización del TNF.
- 25

- En la figura 12 se muestra que los Acm humanos contra el IL-17RA de ejemplo ($\text{AM}_{\text{H}14}/\text{AM}_{\text{L}14}$, $\text{AM}_{\text{H}22}/\text{AM}_{\text{L}22}$, $\text{AM}_{\text{H}19}/\text{AM}_{\text{L}19}$ y $\text{AM}_{\text{H}18}/\text{AM}_{\text{L}18}$) fueron capaces de inhibir la producción de IL-16 inducida por la IL-17 de macaco cangrejero a partir de las células JTC-12 (línea celular de riñón de macaco cangrejero). La línea (----) representa el valor del control positivo de la IL-17 de macaco cangrejero en combinación con el TNF- α . La línea (-.-.-) representa el valor del control positivo de TNF- α de macaco cangrejero. La línea (....) representa el valor medio del control.
- 30

En la figura 13 se muestra la variación de secuencia en las regiones flanqueantes de la SEQ ID n.º 40 ($\text{AM}_{\text{L}14}$) en relación con los restos en las células reproductoras y el efecto sobre los valores de CI50.

- 35 En la figura 14 se muestra que las dos variantes que tienen restos que coinciden con los de las células reproductoras (véase la figura 13) reducían la actividad inhibidora de la IL-17A en relación con $\text{AM}_{\text{H}14}/\text{AM}_{\text{L}14}$, lo que indica que se toleraba cierta variación en las regiones flanqueantes, pero que algunos restos pueden influir en la actividad. La línea (----) indica el valor del control positivo de la estimulación de la IL-17 en ausencia de anticuerpo (aproximadamente 4062 pg/ml).

- 40 En la figura 15 se muestra que las dos variantes que tienen restos como los de las células reproductoras (véase la figura 13) reducían la actividad inhibidora de la IL-17F (en combinación con el TNF- α) en relación con $\text{AM}_{\text{H}14}/\text{AM}_{\text{L}14}$.

- En las figuras 16A y 16B se muestran los resultados del encestado multiplexado de los anticuerpos contra el IL-17RA. Los valores sombreados indican parejas de anticuerpos que se fijan simultáneamente al IL-17RA, lo que sugiere que estos anticuerpos se fijan a diferentes determinantes neutralizantes. Los valores recuadrados señalan los anticuerpos emparejados consigo mismos.
- 45

En la figura 17 se muestra el IL-17RA de ratón (SEQ ID n.º 432) y los 5 dominios, A, B, C, D, E y F que reemplazaron los dominios correspondientes en la secuencia del IL-17RA humano.

En las figuras 18A-18D se muestran las secuencias aminoacídicas del IL-17RA humano y de ratón, y las proteínas IL-17RA quiméricas de humano y ratón.

- 50 La figura 19 es una tabla que resume la capacidad que los Acm contra el IL-17RA tienen para fijarse a las distintas proteínas quiméricas. Los valores sombreados señalan dónde pierden la fijación a una quimera concreta los Acm contra el IL-17RA (n. d. significa que no se determinó).

En la figura 20 se representan los restos aminoacídicos que se reemplazaron por un resto arginina en la SEQ ID n.º 431.

En la figura 21 se ilustran las curvas de titulación de diferentes Acm contra el IL-17RA al fijarse al mutante D152R del IL-17RA.

La figura 22 es un resumen del barrido de argininas, encestado y datos de las quimeras para diferentes Acm contra el IL-17RA.

5 Descripción detallada de la invención

Los títulos de los apartados utilizados en la presente memoria sólo tienen propósitos organizativos y no se debe considerar que limitan la materia objeto que se describe.

Se pueden utilizar técnicas estándares para el ADN recombinante, la síntesis de oligonucleótidos, el cultivo de tejidos y su transformación, la purificación de proteínas, etc. Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se pueden realizar de acuerdo con las especificaciones del fabricante o como se suele llevar a cabo en la técnica o como se describe en la presente memoria. Los siguientes procedimientos y técnicas se pueden realizar por lo general de acuerdo con los procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diferentes referencias generales y más específicas que se citan y explican a lo largo de la especificación. Véase, p. ej., Sambrook et al., 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, tercera edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. A menos que se den a conocer definiciones específicas, la nomenclatura utilizada, así como los procedimientos de laboratorio y las técnicas, de química analítica, química orgánica y química medicinal y farmacéutica descritos en la presente memoria son los bien conocidos y de uso corriente en la técnica. Se pueden utilizar técnicas estándares para la síntesis química, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación, y administración y tratamiento de los pacientes.

20 IL-17A, IL-17F e IL-17RA

La actividad biológica de IL-17A e IL-17F dependen del IL-17RA, como se muestra en la presente memoria con células y ratones que son genéticamente deficientes en el IL-17RA y con los Acm (anticuerpos monoclonales) neutralizantes dirigidos contra el IL-17RA (véanse los ejemplos que vienen a continuación).

«Receptor A de IL-17» o «IL-17RA» (utilizados indistintamente en la presente memoria, así como receptor de IL-17 e IL-17R para referirse al mismo receptor), tal como se utilizan en la presente memoria, hacen referencia al receptor de la superficie celular y a los complejos del receptor (tal como, pero sin limitarse a él, el complejo IL-17RA-IL-17RC), al que se fijan la IL-17A y la IL-17F y, como resultado, inicia una vía de transducción de la señal dentro de la célula. Las proteínas del IL-17RA también pueden incluir variantes. Las proteínas del IL-17RA también pueden incluir fragmentos, tales como el dominio extracelular, que no tienen todo o parte del dominio transmembranario y/o intracelular, así como fragmentos del dominio extracelular. La clonación, la caracterización y la preparación del IL-17RA se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. n.º 6.072.033. La secuencia aminoacídica del IL-17RA humano se muestra en la SEQ ID n.º 430. Las formas solubles del hIL-17RA incluyen el dominio extracelular o la forma madura que carece del péptido señal o un fragmento del dominio extracelular que conserva la capacidad para fijarse a la IL-17A y/o la IL-17F, o una versión heterodimérica de IL-17A y/o IL-17F. Otras formas del IL-17RA incluyen muteínas y variantes que son homólogas al menos entre el 70% y el 99% al IL-17RA nativo de SEQ ID n.º 430 y como se describe en la patente de los EE. UU. n.º 6.072.033, siempre que el IL-17RA conserve la capacidad para fijarse a la IL-17A y/o a la IL-17F, o una versión heterodimérica de IL-17A y/o IL-17F. La terminología «IL-17RA» también incluye las modificaciones postraduccionales de la secuencia de aminoácidos del IL-17RA. Las modificaciones postraduccionales incluyen, pero sin limitarse a ellas, N- y O-glucosilación.

40 Proteínas de fijación al antígeno IL-17RA

La presente invención da a conocer proteínas que se fijan a antígeno, específicamente un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que comprende una secuencia aminoacídica de CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 224, una secuencia aminoacídica de CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 225, una secuencia aminoacídica de CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 226, una secuencia aminoacídica de CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 146, una secuencia aminoacídica de CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 147, y una secuencia aminoacídica de CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 148, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo se fija al receptor A de la IL-17 humana. La invención incluye opcionalmente modificaciones postraduccionales. Los aspectos de la invención pueden incluir anticuerpos que se fijan específicamente al IL-17RA humano e inhiben la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F al IL-17RA y la activación del mismo, o de un complejo heterodimérico de IL-17RA e IL-17RC. Los aspectos de la invención pueden incluir anticuerpos que se fijan específicamente al IL-17RA humano e inhiben la fijación de un heterodímero IL-17A/IL-17F al IL-17RA y la activación del mismo, o de un complejo heterodimérico de IL-17RA e IL-17RC. A lo largo de esta especificación, cuando se hace referencia a inhibir IL-17A y/o IL-17F, se entiende que esto también incluye inhibir heterodímeros de IL-17A e IL-17F. Los aspectos de la invención pueden incluir anticuerpos que se fijan específicamente al IL-17RA humano y que inhiben el IL-17RA de forma parcial o completa impidiéndole formar un complejo receptor funcional homodimérico o heterodimérico tal como, pero sin limitarse a éste, un complejo IL-17RA—IL-17RC. Los aspectos de la invención pueden incluir anticuerpos que se fijan específicamente al IL-17RA humano y que inhiben el IL-17RA de forma parcial o completa impidiéndole formar

un complejo receptor funcional homodimérico o heterodimérico, tal como, pero sin limitarse a éste, el complejo IL-17RA—IL-17RC, y no inhiben necesariamente la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F o de un heterodímero IL-17A—IL-17F al IL-17RA o a un complejo receptor heterodimérico del IL-17RA.

5 Las proteínas que se fijan a antígeno de la invención se fijan específicamente al IL-17RA. «Se fija específicamente», tal y como se utiliza en la presente memoria, significa que la proteína de fijación a antígeno se fija preferiblemente al IL-17RA antes que a otras proteínas. En algunas realizaciones, «se fija específicamente» significa que las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA tienen una afinidad más alta por el IL-17RA que por otras proteínas. Por ejemplo, la constante de disociación en equilibrio es $< 10^{-7}$ a 10^{-11} M, o $< 10^{-8}$ a $< 10^{-10}$ M, o $< 10^{-9}$ a $< 10^{-10}$ M.

10 Se entiende que cuando se hace referencia a las diferentes realizaciones de los anticuerpos contra el IL-17RA descritos en la presente memoria, que ello también engloba los fragmentos del mismo que se fijan al IL-17RA. Un fragmento de fijación al IL-17RA comprende cualquiera de los fragmentos o dominios de anticuerpo descritos en la presente memoria que conserve la capacidad para fijarse específicamente al IL-17RA. Dichos fragmentos de fijación al IL-17RA pueden ser cualquiera de los armazones descritos en la presente memoria. Dichos fragmentos de fijación al IL-17RA pueden tener también la capacidad de inhibir la activación del IL-17RA, como se describe a lo largo de esta especificación.

15 En las realizaciones donde la proteína de fijación al antígeno IL-17RA se utiliza para aplicaciones terapéuticas, una característica de una proteína de fijación al antígeno IL-17RA puede ser la de poder inhibir la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F al IL-17RA y una o más actividades biológicas del IL-17RA, o en las que interviene el IL-17RA. Tales anticuerpos se consideran anticuerpos neutralizantes debido a su capacidad para inhibir la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F y desencadenar la señalización y/o actividad biológica de IL-17RA. En este caso, una proteína de fijación a antígeno se fija específicamente al IL-17RA y puede inhibir la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F al IL-17RA con cualquier valor entre el 10 al 100%, tal como al menos aproximadamente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 25 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% o más (por ejemplo, al medir la fijación en un ensayo de fijación competitivo *in vitro* como se describe en la presente memoria). Por ejemplo, se puede analizar la capacidad neutralizadora de los anticuerpos contra el IL-17RA al analizar la producción de IL-6 en un ensayo de fibroblastos de prepucio humano (HFF, por su nombre en inglés) (véanse, por ejemplo, los ejemplos 8 y 9) o cualquier ensayo adecuado conocido en la técnica. Ejemplos, sólo con propósitos ilustrativos, de la actividad biológica adicional del IL-17RA (p. ej., lecturas de ensayo) para analizar la inhibición de la señalización y/o de la actividad biológica del IL-17RA incluyen la medición *in vitro* y/o *in vivo* de uno o más de IL-8, CXCL1, CXCL2, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1 β , TNF α , RANK-L, LIF, PGE2, IL-12, las MMP (tales como, pero sin limitarse a ellas, MMP3 y MMP9) GRO α , NO y/o telopéptido C, y similares.

30 Las realizaciones de las proteínas de fijación a antígeno comprenden un armazón estructural, como los diferentes que se definen en la presente memoria, con una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por su nombre en inglés). Las realizaciones incluyen anticuerpos que comprenden el anticuerpo aislado o fragmento del mismo según la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 40 y una secuencia aminoacídica del dominio variable de la cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 14, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo se fija al receptor A de la IL-17 humana.

40 Otros ejemplos de armazones que se pueden contemplar incluyen: fibronectina, neocarzinostatina CBM4-2, lipocalinas, receptor de los linfocitos T, dominio de la proteína A (proteína Z), Im9, proteínas TPR, dominios de dedo de cinc, pVIII, polipéptido pancreático aviar, GCN4, dominio de WW, dominio 3 de homología a Src, dominios PDZ, β -lactamasa, TEM-1, tiorredoxina, nucleasa estafilocócica, dominios de dedo de PHD, CL-2, BPTI, APPI, HPSTI, ecotina, LACI-D1, LDTI, MTI-II, toxina de escorpión, péptido de la defensina A de insecto, EETI-II, Min-23, CBD, PBP, citocromo b-562, dominios del receptor de LDL, γ -cristalina, ubiquitina, transferrina y/o dominios de tipo lectina de tipo C.

45 En otra variación, la proteína de fijación a antígeno puede comprender una secuencia de aminoácidos que es idéntica al menos al 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% a una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID n.º 14 o una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de SEQ ID n.º 40.

50 Los aspectos de la invención pueden incluir anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada de SEQ ID n.º 14 que tiene no más de una, dos, tres, cuatro, cinco o seis adiciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos. Los aspectos de la invención pueden incluir anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID n.º 40 que tiene no más de una, dos, tres, cuatro, 55 cinco o seis adiciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos.

Los aspectos de la invención incluyen una serie de realizaciones que incluyen, pero sin limitarse a ellas, las siguientes realizaciones de ejemplo: Realización 1: un anticuerpo aislado, que comprende un anticuerpo monoclonal o un fragmento del mismo que se fija al receptor A de la IL-17 que no es completamente murino y que se fija

específicamente al receptor A de la IL-17 e inhibe la fijación de la IL-17A y que ésta active a dicho receptor, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 224, una secuencia de aminoácidos de CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 225, una secuencia de aminoácidos de CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 226, una secuencia de aminoácidos de CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 147, y una secuencia de aminoácidos de CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 148. Realización 2: el anticuerpo de la realización 1, en donde dicho anticuerpo inhibe además la fijación de la IL-17F y que ésta active a dicho receptor. Realización 3: el anticuerpo de la realización 1 o de la realización 2, en donde dicho anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en: a, un anticuerpo humanizado; b, un anticuerpo quimérico; c, un anticuerpo recombinante; d, un anticuerpo de cadena única; e, un dianticuerpo; f, un trianticuerpo; g, un tetranticuerpo; h, un fragmento Fab; i, un fragmento F(ab')₂; j, un anticuerpo de IgD; k, un anticuerpo de IgE; l, un anticuerpo de IgM; m, un anticuerpo de IgG1; n, un anticuerpo de IgG2; o, un anticuerpo de IgG3; y p, un anticuerpo de IgG4.

Realización 4: el anticuerpo de la realización 3, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- 15 A. a, una secuencia de dominio variable de cadena ligera que es idéntica al menos al 80% a una secuencia del dominio variable de la cadena ligera de AM_L14 (SEQ ID n.º 40);
- b, una secuencia de dominio variable de cadena pesada que es idéntica al menos al 80% a una secuencia del dominio variable de la cadena pesada de AM_H14 (SEQ ID n.º 14); o
- c, el dominio variable de cadena ligera de (a) y el dominio variable de cadena pesada de (b); y
- 20 B. Una CDR1, CDR2, CDR3 de cadena ligera y una CDR1, CDR2, CDR3 de cadena pesada de:
- una CDR1 (SEQ ID n.º 224), CDR2 (SEQ ID n.º 225), CDR3 (SEQ ID n.º 226) de cadena ligera y una CDR1 (SEQ ID n.º 146), CDR2 (SEQ ID n.º 147), CDR3 (SEQ ID n.º 148) de cadena pesada del anticuerpo AM-14; en donde dicho anticuerpo se fija específicamente al receptor A de la IL-17.

Realización 5: el anticuerpo de la realización 4, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia aminoacídica seleccionada del grupo que consiste en:

un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada de AM_L14/AM_H14 (SEQ ID n.º 40/SEQ ID n.º 14); en donde dicho anticuerpo se fija específicamente al receptor A de IL-17.

Una realización más: una composición farmacéutica, que comprende el anticuerpo de la realización 4.

Una realización más: un anticuerpo aislado, seleccionado del grupo que consiste en:

- 30 a) un anticuerpo que consiste en una secuencia de cadena pesada de SEQ ID n.º 427 y una secuencia de cadena ligera de SEQ ID n.º 429;
- b) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada de SEQ ID n.º 427 y una secuencia de cadena ligera de SEQ ID n.º 429;
- 35 c) un anticuerpo o un fragmento del mismo que se fija al receptor A de la IL-17 que comprende una secuencia de cadena pesada de SEQ ID n.º 427 y una secuencia de cadena ligera de SEQ ID n.º 429;
- d) un anticuerpo o un fragmento del mismo que se fija al receptor A de la IL-17 que comprende una secuencia de la región variable de cadena ligera de SEQ ID n.º 40 y una secuencia de la región variable de cadena pesada de SEQ ID n.º 14;
- 40 e) un anticuerpo o un fragmento del mismo que se fija al receptor A de la IL-17 que comprende una CDR1 de cadena pesada de SEQ ID n.º 146, una CDR2 de cadena pesada de SEQ ID n.º 147, una CDR3 de cadena pesada de SEQ ID n.º 148, una CDR1 de cadena ligera de SEQ ID n.º 224, una CDR2 de cadena ligera de SEQ ID n.º 225 y una CDR3 de cadena ligera de SEQ ID n.º 226.

Una realización 20 más: el anticuerpo de la realización anterior, en donde dicho anticuerpo es una composición farmacéutica.

- 45 Como estructura general, las proteínas de fijación a antígeno de la invención comprenden (a) un armazón y (b) las CDR. Una «región determinante de la complementariedad» o «CDR», tal y como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una región de la proteína de fijación que constituye los principales puntos de contacto superficiales para la fijación al antígeno. Las realizaciones de la invención incluyen las CDR incrustadas en un armazón estructural de la proteína de fijación a antígeno. El armazón estructural de las proteínas de fijación a antígeno pueden ser las secuencias flanqueantes de un anticuerpo, o fragmento o variante del mismo, o puede ser de naturaleza completamente sintética. Ejemplos de diferentes armazón estructurales de las proteínas de fijación a antígeno de la invención se describen adicionalmente en la presente memoria a continuación.

Las proteínas de fijación a antígeno de la invención incluyen regiones armazón y las CDR. Una proteína de fijación a antígeno de la invención puede tener seis CDR (como típicamente hacen los anticuerpos naturales), por ejemplo, una CDR1 de cadena pesada («H-CDR1»), una CDR2 de cadena pesada («H-CDR2»), una CDR3 de cadena pesada («H-CDR3»), una CDR1 de cadena ligera («L-CDR1»), una CDR2 de cadena ligera («L-CDR2») y una CDR3 de cadena ligera («L-CDR3»).

La terminología «natural» y «que se produce de forma natural», tal y como se utiliza a lo largo de esta especificación en relación con los materiales biológicos, tales como péptidos, polipéptidos, ácidos nucleicos, células hospedadoras y similares, se refiere a materiales que se encuentran en la naturaleza. En los anticuerpos que se producen de forma natural, una H-CDR1 suele comprender de aproximadamente cinco (5) a aproximadamente siete (7) aminoácidos, una H-CDR2 suele comprender de aproximadamente dieciséis (16) a aproximadamente diecinueve (19) aminoácidos, y una H-CDR3 suele comprender de aproximadamente tres (3) a aproximadamente veinticinco (25) aminoácidos. Una L-CDR1 suele comprender de aproximadamente diez (10) a aproximadamente diecisiete (17) aminoácidos, una L-CDR2 suele comprender aproximadamente siete (7) aminoácidos y una L-CDR3 suele comprender de aproximadamente siete (7) a aproximadamente diez (10) aminoácidos. Las CDR específicas de los diferentes anticuerpos de la invención se dan a conocer en la tabla 1 y en la Lista de secuencias.

TABLA 1			Secuencia polinucleotídica correspondiente
Secuencia aminoacídica de CDR1 de V _H de AM _H 14	SEQ ID n.º 146	RYGIS	SEQ ID n.º 305
Secuencia aminoacídica de CDR2 de V _H de AM _H 14	SEQ ID n.º 147	WISTYSGNTNY AQKLQG	SEQ ID n.º 306
Secuencia aminoacídica de CDR3 de V _H de AM _H 14	SEQ ID n.º 148	RQLYFDY	SEQ UD n.º 307
Secuencia aminoacídica de CDR1 de V _L de AM _L 14	SEQ ID n.º 224	RASQSVSSNLA	SEQ ID n.º 384
Secuencia aminoacídica de CDR2 de V _L de AM _L 14	SEQ ID n.º 225	DASTRAT	SEQ ID n.º 385
Secuencia aminoacídica de CDR3 de V _L de AM _L 14	SEQ ID n.º 226	QQYDNWPLT	SEQ ID n.º 386

La estructura general y las propiedades de las CDR dentro de los anticuerpos naturales están descritas en la técnica. Brevemente, en un armazón de anticuerpo tradicional, las CDR están insertadas dentro de una secuencia flanqueante en la región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera, donde forman las regiones en buena parte responsables de la fijación al antígeno y su reconocimiento. Una región variable comprende al menos tres CDR de cadena pesada o ligera, véase más arriba (Kabat et al., 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Public Health Service NIH, Bethesda, MD; véase también Chothia y Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196: 901-917; Chothia et al., 1989, *Nature* 342: 877-883), dentro de una región flanqueante (regiones flanqueantes denominadas de 1 a 4, FR1, FR2, FR3 y FR4, por Kabat et al., 1991, más arriba; véase también Chothia y Lesk, 1987, más arriba). Véase más adelante. Sin embargo, las CDR dadas a conocer por la presente invención no sólo se pueden utilizar para definir el dominio de fijación al antígeno de una estructura de anticuerpo tradicional, sino que también se puede insertar en otros armazones estructurales diferentes, como se describe en la presente memoria.

Los anticuerpos de la invención pueden comprender cualquier región constante conocida en la técnica. La región constante de la cadena ligera puede ser, por ejemplo, una región constante de cadena ligera de tipo κ o λ , p. ej., una región constante de cadena ligera de tipo κ o λ humana. La región constante de la cadena pesada puede ser, por ejemplo, regiones constantes de la cadena pesada de tipo α , δ , ϵ , γ o μ , p. ej., una región constante de la cadena pesada de tipo α , δ , ϵ , γ o μ humana. La región constante de cadena ligera o pesada es un fragmento, derivado, variante o muteína de una región constante natural.

La invención da a conocer una proteína de fijación a antígeno que se fija específicamente al IL-17RA, en donde dicha proteína de fijación a antígeno comprende una CDR1, CDR2, CDR3 de cadena ligera y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada, CDR1 (SEQ ID n.º 224), CDR2 (SEQ ID n.º 225), CDR3 (SEQ ID n.º 226) de cadena ligera y CDR1 (SEQ ID n.º 146), CDR2 (SEQ ID n.º 147), CDR3 (SEQ ID n.º 148) de cadena pesada del anticuerpo AM-14; y fragmentos del mismo.

Las CDR también incluyen secuencias de consenso procedentes de grupos de anticuerpos monoclonales relacionados. Los anticuerpos puede estar relacionados tanto por la homología de la secuencia como por la función, como se muestra en los ejemplos. Tal y como se describe en la presente memoria, una «secuencia de consenso» se refiere a secuencias aminoacídicas que tienen aminoácidos conservados comunes entre una serie de secuencias y aminoácidos variables que varían dentro de determinadas secuencias aminoacídicas. Las secuencias de consenso de CDR incluyen las CDR que corresponden a cada una de H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3.

Las secuencias de consenso se determinaron con análisis filogenéticos estándares a partir de las CDR que corresponden a la VH (a saber, pesada variable, etc.) y VL de los anticuerpos anti-IL-17RA. Se emplearon dos estrategias diferentes. En una primera estrategia, las secuencias de consenso se determinaron manteniendo las CDR contiguas dentro de la misma secuencia que corresponde a una VH o VL. En una segunda estrategia, las secuencias de consenso se determinaron por alineamiento de los diferentes tipos de CDR, a saber, las secuencias de H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA descritas en la presente memoria de forma independiente.

- 15 En la primera estrategia, brevemente, las secuencias de aminoácidos que corresponden a los dominios variables enteros de VH o de VL se convirtieron al formato FASTA para facilitar el procesamiento de los alineamientos comparativos e inferir filogenias. A continuación, las regiones flanqueantes de estas secuencias se reemplazaron con una secuencia conectora artificial (GGGAAAGGGAAA, SEQ ID n.º 448) para poder realizar el examen de las CDR solas sin introducir ninguna ponderación de la posición del aminoácido debido a acontecimientos coincidentes (p. ej., tales como anticuerpos sin relacionar que comparten por casualidad una herencia común de secuencias flanqueantes en las células reproductoras), mientras que sigue manteniendo las CDR contiguas dentro de la misma secuencia que corresponde a VH o VL. Luego, las secuencias de VH o VL de este formato se sometieron a una interrogación por alineamiento de similitud de secuencias con un programa que emplea un algoritmo de tipo ClustalW estándar (véase, Thompson et al, 1994, *Nucleic Acids Res.* 22: 4673-4680). Se emplearon una penalización por creación de huecos de 8,0 junto con una penalización por extensión de huecos de 2,0. De igual modo, este programa generó filogramas (ilustraciones de árboles filogenéticos) basándose en los alineamientos de similitud de secuencias con el método UPGMA (procedimiento de grupos de emparejamiento sin ponderar basado en medias aritméticas) o bien el Neighbor-Joining (véase Saitou y Nei, 1987, *Molecular Biology and Evolution* 4: 406-425) para construir e ilustrar la similitud y la distinción de grupos de secuencias a través de la comparación y el agrupamiento de la longitud de las ramas. Ambos procedimientos produjeron resultados similares, pero finalmente se utilizaron los árboles procedentes de UPGMA porque el procedimiento emplea un conjunto de suposiciones más simples y más conservativas. Los árboles elaborados con UPGMA se muestran en la figura 1, donde grupos de secuencias similares se definieron por tener menos de 15 sustituciones cada 100 restos (véase la leyenda de las ilustraciones del árbol para conocer la escala) entre secuencias individuales dentro del grupo y se utilizaron para definir las colecciones de secuencias de consenso. Los alineamientos originales de las secuencias que se generaron se emplearon para examinar empíricamente y documentar la aparición de aminoácidos tolerados en cada posición con un grupo de consenso y se muestran en las figuras 2 y 3. Después se prepararon las secuencias de consenso para los grupos de secuencias similares dentro de cada CDR. Los aminoácidos que variaban dentro de cada grupo se anotaron con la notación X_n dentro de cada secuencia de consenso.
- 40 Las secuencias de consenso de H-CDR1 incluyen las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en: a) X_1YGIS (SEQ ID n.º 453), en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en R, S y G; b) $X_1YX_2MX_3$ (SEQ ID n.º 454), en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en D y S; X_2 se selecciona del grupo que consiste en Y y S; y X_3 se selecciona del grupo que consiste en S y N; y c) $SYGMX_1$ (SEQ ID n.º 455), en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en H y Q;
- 45 Las secuencias de consenso de H-CDR2 incluyen la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: a) $WISX_1YX_2GNTX_3YAQX_4X_5QG$ (SEQ ID n.º 456), en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en A y T; X_2 se selecciona del grupo que consiste en N, S y K; X_3 se selecciona del grupo que consiste en N y K; X_4 se selecciona del grupo que consiste en K y N; y X_5 se selecciona del grupo que consiste en L y F; b) $X_1X_2SX_3X_4X_5SX_6IX_7YADSVKKG$ (SEQ ID n.º 457), en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en Y, I y F; X_2 se selecciona del grupo que consiste en I y S; X_3 se selecciona del grupo que consiste en S y A; X_4 se selecciona del grupo que consiste en S y R; y X_5 se selecciona del grupo que consiste en G, S y ningún aminoácido; X_6 se selecciona del grupo que consiste en T e I; y X_7 se selecciona del grupo que consiste en Y y H; y c) $VIWYDGX_1X_2KX_3YADSVKKG$ (SEQ ID n.º 458), en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en S y N; X_2 se selecciona del grupo que consiste en N y K; y X_3 se selecciona del grupo que consiste en H e Y.
- 50 Las secuencias de consenso de H-CDR3 incluyen la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: a) $X_1QLX_2X_3DY$ (SEQ ID n.º 459), en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en R y K; X_2 se selecciona del grupo que consiste en Y, V y A; y X_3 se selecciona del grupo que consiste en F y L; y b) X_1QLX_2FDY (SEQ ID n.º 460), en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en R y K, y X_2 se selecciona del grupo que consiste en Y y V.

La secuencia de consenso de L-CDR1 incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: a) RASQX₁IX₂X₃X₄LX₅ (SEQ ID n.º 461), en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en G, S y A; X₂ se selecciona del grupo que consiste en R y S; X₃ se selecciona del grupo que consiste en S, I y N; X₄ se selecciona del grupo que consiste en W e Y; y X₅ se selecciona del grupo que consiste en A y N; b) RASQSX₁X₂X₃X₄LA (SEQ ID n.º 462), en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en V e I; X₂ se selecciona del grupo que consiste en I y S; X₃ se selecciona del grupo que consiste en S y T; X₄ se selecciona del grupo que consiste en N y S; y X₅ se selecciona del grupo que consiste en A y N; y c) RASQSVX₁X₂NLX₃ (SEQ ID n.º 463), en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en Y y S; X₂ se selecciona del grupo que consiste en S y R; y X₃ se selecciona del grupo que consiste en A y V.

10 La secuencia de consenso de L-CDR2 incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: a) AASSX₁QS (SEQ ID n.º 464), en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en L y F; b) AASX₁LQS (SEQ ID n.º 465), en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en S y T; c) X₁X₂STRAX₃, en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en G y D; X₂ se selecciona del grupo que consiste en A y T; y X₃ se selecciona del grupo que consiste en T y A; y d) GASTRAX₁ (SEQ ID n.º 466), en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en A, T y N.

Las secuencias de consenso de L-CDR3 incluyen secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en: a) LQHX₁SYX₂X₃T (SEQ ID n.º 467), en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en K y N; X₂ se selecciona del grupo que consiste en P y N; y X₃ se selecciona del grupo que consiste en L, F y P; b) QX₁X₂X₃X₄X₅PX₆T (SEQ ID n.º 468), en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en Q y K; X₂ se selecciona del grupo que consiste en A, S e Y; X₃ se selecciona del grupo que consiste en N, Y y S; X₄ se selecciona del grupo que consiste en N, S y R; X₅ se selecciona del grupo que consiste en F, T, Y y A; y X₆ se selecciona del grupo que consiste en R y F; c) QQYDX₁WPLT (SEQ ID n.º 469), en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en N, T e I; y d) QX₁YX₂X₃WX₄X₅X₆T (SEQ ID n.º 470), en donde X₁ se selecciona del grupo que consiste en H y Q; X₂ se selecciona del grupo que consiste en I, Y, N y K; X₃ se selecciona del grupo que consiste en N y S; X₄ se selecciona del grupo que consiste en P y R; X₅ se selecciona del grupo que consiste en K, ningún aminoácido y T; y X₆ se selecciona del grupo que consiste en W y ningún aminoácido.

En las figuras 1, 2, 3, 16A, 16B, 19 y 22 se muestra que existe un patrón claro en los datos entre la homología de secuencias en los dominios de CDR y la función de los anticuerpos, como se determina mediante el encastado de los que compiten entre sí y la determinación de adónde se fijan los anticuerpos al IL-17RA. Así pues, se ha establecido una relación entre la estructura y la función para las clases de anticuerpos para los anticuerpos contra el IL-17RA descritos en la presente memoria.

En una segunda estrategia, se determinaron las secuencias de consenso de CDR para cada CDR por separado, independientemente de su contexto contiguo dentro de la misma secuencia que corresponde a una VH o VL. En esta estrategia, las secuencias de consenso se determinaron con el alineamiento de cada H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 en grupos, a saber, con el alineamiento de las secuencias de H-CDR1 individuales de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA descritas en la presente memoria para determinar una secuencia de consenso de H-CDR1, con el alineamiento de las secuencias de H-CDR2 individuales de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA descritas en la presente memoria para determinar una secuencia de consenso de H-CDR2, con el alineamiento de las secuencias de H-CDR3 individuales de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA descritas en la presente memoria para determinar una secuencia de consenso de H-CDR3, con el alineamiento de las secuencias de L-CDR1 individuales de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA descritas en la presente memoria para determinar una secuencia de consenso de L-CDR1, con el alineamiento de las secuencias de L-CDR2 individuales de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA descritas en la presente memoria para determinar una secuencia de consenso de L-CDR2, y con el alineamiento de las secuencias de L-CDR3 individuales de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA descritas en la presente memoria para determinar una secuencia de consenso de L-CDR3. Se identificaron las similitudes entre secuencias dentro de cada secuencia de CDR individual. Luego se prepararon las secuencias de consenso para los grupos de secuencias similares dentro de cada CDR. Los aminoácidos que variaban dentro de cada grupo se anotaron con la notación X_n dentro de cada secuencia de consenso.

50 La invención da a conocer una proteína de fijación a antígeno que se fija específicamente al IL-17RA, en donde dicha proteína de fijación a antígeno comprende al menos tres regiones H-CDR de SEQ ID n.ºs 146, 147, 148 y al menos tres regiones L-CDR de SEQ ID n.ºs 224, 225, 226.

Tal y como se observa en la presente memoria, las proteínas de fijación a antígeno de la presente invención comprenden un armazón estructural en el cual se pueden injertar la CDR o las CDR de la invención. El género de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA comprende los subgéneros de los anticuerpos, como se definen de muchas maneras en la presente memoria. Los aspectos incluyen realizaciones en donde el armazón estructural es una estructura de anticuerpo tetramérica tradicional. Así pues, las combinaciones de proteínas que se fijan a

antígeno descritas en la presente memoria incluyen los componentes adicionales (secuencias flanqueantes, regiones J y D, regiones constantes, etc.) con los que se elabora una cadena ligera y/o pesada.

Las realizaciones incluyen el uso de componentes humanos en el armazón. Una realización de ejemplo de una región variable de VH injertada en un armazón estructural tradicional de anticuerpo se describe en la SEQ ID n.º 427 y una realización de ejemplo de una región variable de VL injertada en un armazón estructural tradicional de anticuerpo se describe en la SEQ ID n.º 429. Por supuesto, se entiende que se puede emplear cualquier armazón de anticuerpo conocido en la técnica.

En un aspecto, la presente invención da a conocer anticuerpos que comprenden una región variable de cadena ligera de AM_L14 y una región variable de cadena pesada de AM_H14 y fragmentos de las mismas. Los anticuerpos de la invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, anticuerpos que comprenden AM_L14/AM_H14 (SEQ ID n.º 40/SEQ ID n.º 14), así como fragmentos del mismo que se fijan al IL-17RA.

En una realización, la presente invención da a conocer un anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de un dominio variable de cadena ligera de AM_L14 sólo en 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 resto, en donde cada diferencia de secuencia es de forma independiente una delección, inserción o sustitución de un resto aminoacídico. En otra realización, el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica al menos al 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% a la secuencia de un dominio variable de cadena ligera de AM_L14. En otra realización, el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que está codificada por una secuencia nucleotídica que es idéntica al menos al 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% o 99% a una secuencia nucleotídica que codifica un dominio variable de cadena ligera de AM_L14. En otra realización, el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que está codificada por un polinucleótido que se hibrida en condiciones moderadamente rigurosas al complemento de un polinucleótido que codifica un dominio variable de cadena ligera de AM_L14. En otra realización, el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que está codificada por un polinucleótido que se hibrida en condiciones moderadamente rigurosas a un complemento de un polinucleótido de cadena ligera proporcionado por la secuencia polinucleotídica de AM_L14 (SEQ ID n.º 93).

La presente invención da a conocer un anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de un dominio variable de cadena pesada de AM_H14 sólo en 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 resto, en donde cada diferencia de secuencia es de forma independiente una delección, inserción o sustitución de un resto aminoacídico. En otra realización, el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica al menos al 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% a la secuencia de un dominio variable de cadena pesada de AM_H14. En otra realización, el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que está codificada por una secuencia nucleotídica que es idéntica al menos al 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% a una secuencia nucleotídica que codifica un dominio variable de cadena pesada de AM_H14. En otra realización, el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que está codificada por un polinucleótido que se hibrida en condiciones moderadamente rigurosas o rigurosas al complemento de un polinucleótido que codifica un dominio variable de cadena pesada de AM_H14. En otra realización, el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que está codificada por un polinucleótido que se hibrida en condiciones moderadamente rigurosas o rigurosas a un complemento de un polinucleótido de cadena pesada proporcionado por la secuencia polinucleotídica de AM_H14 (SEQ ID n.º 67).

En consecuencia, en diferentes realizaciones, las proteínas de fijación a antígeno de la invención comprenden los armazones de los anticuerpos tradicionales, entre ellos anticuerpos humanos y monoclonales, anticuerpos biespecíficos, dianticuerpos, minianticuerpos, dominios de anticuerpos, anticuerpos sintéticos (a veces denominados en la presente memoria como «imitadores de anticuerpos»), anticuerpos quiméricos, fusiones de anticuerpos (a veces denominados «conjugados de anticuerpos») y fragmentos de cada uno, respectivamente. Las CDR y combinaciones de CDR descritas anteriormente se pueden injertar en cualquiera de los armazones que vienen a continuación.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la terminología «anticuerpo» se refiere a las diferentes formas de proteínas monoméricas o multiméricas que comprenden una o varias cadenas polipeptídicas que se fijan específicamente a un antígeno, como se describe de varias maneras en la presente memoria. Los anticuerpos se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante. Los anticuerpos se pueden producir mediante la escisión enzimática o química de anticuerpos naturales. En otro aspecto, el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en: a) un anticuerpo humano; b) un anticuerpo humanizado; c) un anticuerpo quimérico; d) un anticuerpo monoclonal; e) un anticuerpo policlonal; f) un anticuerpo recombinante; g) un fragmento de anticuerpo que se fija al antígeno; h) un anticuerpo de cadena única; i) un dianticuerpo; j) un trianticuerpo; k) un tetranticuerpo; l) un fragmento Fab; m) un fragmento F(ab')₂; n) un anticuerpo de IgD; o) un anticuerpo de IgE; p) un anticuerpo de IgM; q) un anticuerpo de IgA; r) un anticuerpo de IgG1; s) un anticuerpo de IgG2; t) un anticuerpo de IgG3; y u) un anticuerpo de IgG4.

Una región variable comprende al menos tres CDR de cadena ligera o pesada, véase más arriba (Kabat et al., 1991,

Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service NIH, Bethesda, MD; véase también Chothia y Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196: 901-917; Chothia et al., 1989, *Nature* 342: 877-883), insertadas dentro de una región flanqueante (denominadas regiones flanqueantes de 1 a 4, FR1, FR2, FR3 y FR4, por Kabat et al., 1991, véase más arriba; véase también Chothia y Lesk, 1987, más arriba). Véase más abajo.

- 5 Las unidades estructurales tradicionales de los anticuerpos comprenden un tetrámero. Cada tetrámero se compone típicamente de dos parejas idénticas de cadenas polipeptídicas, cada pareja tiene una cadena «ligera» (típicamente tiene una masa molecular de aproximadamente 25 kDa) y una cadena «pesada» (típicamente tiene una masa molecular de aproximadamente 50 a 70 kDa). La porción del extremo amino de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos, principalmente responsables del reconocimiento del
10 antígeno. La porción del extremo carboxilo de cada cadena define una región constante principalmente responsable de la función efectora. Las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras κ y λ . Las cadenas pesadas se clasifican como μ , δ , γ , α o ϵ y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. IgG tiene varias subclases, entre ellas, pero sin limitarse a ellas, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. IgM tiene subclases, entre ellas, pero sin limitarse a ellas, IgM1 e IgM2. Las realizaciones de la invención incluyen todas las clases de
15 anticuerpos que incorporan los dominios variables o las CDR de las proteínas que se fijan a antígenos, como se describe en la presente memoria.

Dentro de las cadenas ligeras y pesadas, las regiones variables y constantes se juntan mediante una región «J» de aproximadamente doce (12) o más aminoácidos, y la cadena pesada también incluye una región «D» de aproximadamente diez (10) aminoácidos más. Véase, en líneas generales, Paul, W., ed., 1989, *Fundamental*
20 *Immunology*, cap. 7, 2.^a ed. Raven Press, N. Y. Las regiones variables de cada pareja de cadenas ligera y pesada forman el sitio de fijación del anticuerpo. Los armazones de la invención incluyen tales regiones.

Algunos anticuerpos naturales, por ejemplo los encontrados en los camellos y en las llamas, son dímeros que consisten de dos cadenas pesadas y no incluyen cadenas ligeras. Muldermans et al., 2001, *J. Biotechnol.* 74: 277-302; Desmyter et al., 2001, *J. Biol. Chem.* 276: 26285-26290. Los estudios cristalográficos de un anticuerpo de
25 camello han revelado que las regiones CDR3 forman una superficie que interacciona con el antígeno y, por lo tanto, es decisivo para la fijación del antígeno como en los anticuerpos tetraméricos más típicos. La invención engloba anticuerpos diméricos que consisten en dos cadenas pesadas, o fragmentos de las mismas, que se pueden fijar al IL-17RA y/o inhibir la actividad biológica del mismo.

Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera típicamente muestran la misma estructura general de las
30 regiones flanqueantes (FR) relativamente conservadas articuladas por tres regiones hipervariables, a saber, las regiones determinantes de la complementariedad o CDR. Las CDR son las regiones hipervariables de un anticuerpo (o proteína de fijación a antígeno, como describe en la presente memoria), que son responsables del reconocimiento y fijación del antígeno. Las CDR de las dos cadenas de cada pareja están alineadas por las regiones flanqueantes, lo que les permite fijarse a un epítipo específico. Desde el extremo amino al extremo carboxilo, las cadenas ligera y
35 pesada comprenden los dominios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. La asignación de los aminoácidos a cada dominio está de acuerdo con las definiciones de Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*. Chothia et al., 1987, *J. Mol. Biol.* 196: 901-917; Chothia et al., 1989, *Nature* 342: 878-883. Los armazones de la invención incluyen tales regiones.

Las CDR constituyen los principales puntos de contacto de la superficie para la fijación del antígeno. Véase, p. ej.,
40 Chothia y Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196: 901-917. Además, la CDR3 de la cadena ligera y, en especial, la CDR3 de la cadena pesada, puede formar los determinantes más importantes de la fijación del antígeno dentro de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada. Véase, p. ej., Chothia y Lesk, 1987, más arriba; Desiderio et al., 2001, *J. Mol. Biol.* 310: 6033-615; Xu y Davis, 2000, *Immunity* 13: 37-45; Desmyter et al., 2001, *J. Biol. Chem.* 276: 26285-26290; y Muyldermans, 2001, *J. Biotechnol.* 74: 277-302. En algunos anticuerpos, la CDR3 de la cadena pesada
45 constituye la zona principal de contacto entre el antígeno y el anticuerpo. Desmyter et al., 2001, más arriba. Los esquemas de selección *in vitro* en los que se varía la CDR3 sola se pueden utilizar para variar las propiedades de fijación de un anticuerpo. Muyldermans, 2001, más arriba; Desiderio et al., 2001, más arriba.

Los anticuerpos naturales incluyen típicamente una secuencia señal que dirige el anticuerpo hacia la vía celular de la secreción de proteínas y que no aparece en el anticuerpo maduro. Un polinucleótido que codifica un anticuerpo de la
50 invención puede codificar una secuencia señal natural o una secuencia señal heteróloga como se describe más adelante.

En una realización, la proteína de fijación a antígeno es un anticuerpo monoclonal que comprende seis (6) de las CDR descritas, como se describe en la presente memoria (véase la tabla 1). Los anticuerpos de la invención pueden ser de cualquier tipo, como los anticuerpos IgM, IgG (que incluye IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgD, IgA o IgE. En una
55 realización específica, la proteína de fijación a antígeno es un anticuerpo de tipo IgG. En una realización aún más específica, la proteína de fijación a antígeno es un anticuerpo de tipo IgG2.

En algunas realizaciones, por ejemplo, cuando la proteína de fijación a antígeno es un anticuerpo con las cadenas ligera y pesada completas, las CDR son todas de la misma especie, p. ej., humanas. Otra alternativa es, por ejemplo en las realizaciones en donde la proteína de fijación a antígeno contiene menos de seis CDR de las secuencias

descritas más arriba, otras CDR puede ser de otra especie (p. ej., CDR murinas) o pueden ser CDR humanas diferentes de las descritas en las secuencias. Por ejemplo, se podrían usar las regiones H-CDR3 y L-CDR3 humanas de las secuencias adecuadas identificadas en la presente memoria, con H-CDR1, H-CDR2, L-CDR1 y L-CDR2 que opcionalmente se seleccionan de especies alternativas, o diferentes secuencias de anticuerpos humanos, o combinaciones de las mismas. Por ejemplo, las CDR de la invención pueden reemplazar las regiones CDR de los anticuerpos humanizados o quiméricos comercialmente relevantes.

Las realizaciones específicas utilizan componentes del armazón de las proteínas de fijación a antígeno que son componentes humanos.

Sin embargo, en algunas realizaciones, los componentes del armazón pueden ser una mezcla de diferentes especies. Como tales, si la proteína de fijación a antígeno es un anticuerpo, tal anticuerpo puede ser un anticuerpo quimérico y/o un anticuerpo humanizado. En general, los «anticuerpos quiméricos» y los «anticuerpos humanizados» se refieren a anticuerpos que combinan regiones de más de una especie. Por ejemplo, los «anticuerpos quiméricos» comprenden tradicionalmente una o más regiones variables de un ratón (o rata, en algunos casos) y la región o regiones constantes de un humano.

Los «anticuerpos humanizados» se refieren de forma general a anticuerpos no humanos en los que las regiones flanqueantes del dominio variable se han permutado por las secuencias que se hallan en los anticuerpos humanos. En general, en un anticuerpo humanizado, el anticuerpo entero, excepto las CDR, está codificado por un polinucleótido de origen humano o es idéntico a tal anticuerpo, excepto dentro de sus CDR. Las CDR, algunas de las cuales o todas están codificadas por ácidos nucleicos que se originan en un organismo no humano, están injertadas en las láminas β flanqueantes de una región variable de anticuerpo humano para crear un anticuerpo cuya especificidad está determinada por las CDR insertadas. La creación de tales anticuerpos se describe en, p. ej., la solicitud de patente internacional WO 92/11018, Jones, 1986, *Nature* 321: 522-525, Verhoeven et al., 1988, *Science* 239: 1534-1536. También se pueden generar anticuerpos humanizados con ratones cuyo sistema inmunitario está manipulado genéticamente. Roque et al., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20: 639-654. En la presente invención, las CDR identificadas son humanas y, por lo tanto, los anticuerpos humanizados y los quiméricos en este contexto incluyen algunas CDR no humanas; por ejemplo, se podrían generar anticuerpos humanizados que comprenden las regiones H-CDR3 y L-CDR3, con uno o más de las otras regiones CDR que son de un origen especial diferente.

En una realización, la proteína de fijación al antígeno IL-17RA es un anticuerpo multiespecífico y en concreto un anticuerpo biespecífico, también a veces denominados «dianticuerpos». Se trata de anticuerpos que se fijan a dos (o más) antígenos diferentes. Los dianticuerpos se pueden fabricar de muchas maneras conocidas en la técnica (Holliger y Winter, 1993, *Current Opinion Biotechnol.* 4: 446-449), p. ej., preparados químicamente o a partir de hibridomas híbridos.

Se describe una proteína de fijación al antígeno IL-17RA que es un minianticuerpo. Los minianticuerpos son proteínas de tipo anticuerpo minimizado que comprenden un scFv unido a un dominio CH3. Hu et al., 1996, *Cancer Res.* 56: 3055-3061.

En una realización, la proteína de fijación al antígeno IL-17RA es un dominio de anticuerpo (dAc); véase, por ejemplo, la patente de los EE. UU. n.º 6.248.516. Los dAc son los dominios de fijación funcionales de los anticuerpos, que corresponden a las regiones variables de las cadenas pesada (VH) o ligera (VL) de los anticuerpos humanos. Los dAc tienen una masa molecular de aproximadamente 13 kDa, o menos de un décimo del tamaño de un anticuerpo completo. Los dAc se expresan bien en muchos hospedadores, entre ellos los sistemas de células bacterianas, de levadura o de mamífero. Además, los dAc son muy estables y conservan la actividad incluso después de estar sometidos a condiciones severas, tales como la liofilización o la desnaturalización por calor. Véase, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. n.ºs 6.291.158; 6.582.915; 6.593.081; 6.172.197; publicación de los EE. UU. n.º 2004/0110941; patente europea 0368684; patente de los EE. UU. 6.696.245; y las solicitudes de patente internacional WO 04/058821, WO 04/003019 y WO 03/002609.

En una realización, la proteína de fijación al antígeno IL-17RA es un fragmento de anticuerpo, es decir, un fragmento de cualquiera de los anticuerpos descritos en la presente memoria que conservan especificidad de fijación al IL-17RA. En diferentes realizaciones, los anticuerpos (proteínas) de fijación comprenden, pero sin limitarse a ellos, F(ab), F(ab)', F(ab')₂, Fv o fragmentos Fc de una sola cadena. Como mínimo, un anticuerpo, como se quiere decir dentro de la presente memoria, comprende un polipéptido que se fija específicamente al IL-17RA que comprende toda o parte de una región variable de la cadena ligera o pesada, tal como una o varias CDR.

Más ejemplos de fragmentos de anticuerpo que se fijan al IL-17RA incluyen, pero sin limitarse a ellos, (i) el fragmento Fab que consiste en los dominios de VL, VH, CL y CH1, (ii) el fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1, (iii) el fragmento de Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único anticuerpo; (iv) el fragmento dAc (Ward et al., 1989, *Nature* 341: 544-546) que consiste en un único dominio variable, (v) regiones CDR aisladas, (vi) fragmentos F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos, (vii) moléculas de Fv de una sola cadena (scFv), en donde un dominio VH y un dominio VL están unidos por un conector peptídico que permite que los dos dominios estén asociados para formar un sitio de fijación a antígenos (Bird et al., 1988, *Science* 242: 423-426, Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5879-5883), (viii) dímeros de Fv de cadena única

biespecíficos (solicitud de patente internacional WO/1993/011161) y (ix) «dianticuerpos» o «trianticuerpos», fragmentos multivalentes o multiespecíficos construidos mediante fusión génica (Tomlinson et al., 2000, *Methods Enzymol.* 326: 461-479; solicitud de patente internacional WO 94/13804; Holliger et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90: 64444-6448). Los fragmentos de anticuerpo se pueden modificar. Por ejemplo, las moléculas se pueden estabilizar mediante la incorporación de puentes disulfuro que unen los dominios VH y VL (Reiter et al., 1996, *Nature Biotech.* 14: 1239-1245). Los aspectos de la invención incluyen realizaciones en donde los componentes de estos fragmentos que no son las CDR son secuencias humanas.

En una realización, la proteína de fijación al antígeno IL-17RA es un anticuerpo completamente humano. En esta realización, como se describió más arriba, las estructuras específicas comprenden las cadenas ligera y pesada completas descritas que comprenden las regiones CDR. Otras realizaciones utilizan una o varias de las CDR de la invención, con las otras CDR, regiones flanqueantes, regiones J y D, regiones constantes, etc., que vienen de otros anticuerpos humanos. Por ejemplo, las CDR de la invención pueden reemplazar las CDR de cualquier número de anticuerpos humanos, en particular los anticuerpos comercialmente relevantes.

Los anticuerpos de cadena única se pueden formar con la unión de los fragmentos del dominio variable de las cadenas ligera y pesada (región Fv) a través de un aminoácido de puente (conector peptídico corto), lo que da lugar a una sola cadena polipeptídica. Se han preparado Fv de cadena única (scFv) mediante la fusión del ADN que codifica un conector peptídico entre los ADN que codifican los dos polipéptidos del dominio variable (V_L y V_H). Los polipéptidos resultantes se pueden plegar sobre sí mismos para formar monómeros de fijación a antígeno o pueden formar multímeros (p. ej., dímeros, trímeros o tetrámeros), según la longitud de un conector flexible entre los dos dominios variables (Kortt et al., *Prot. Eng.* 10: 423; Kortt et al., 2001, *Biomol. Eng.* 18: 95-108). Al combinar diferentes polipéptidos que comprenden V_L y V_H , se pueden formar scFv multiméricos que se fijan a diferentes epítopos (Kriangkum et al., 2001, *Biomol. Eng.* 18: 31-40). Las técnicas desarrolladas para la producción de anticuerpos de cadena única incluyen las descritas en la patente de los EE. UU. n.º 4.946.778; Bird, 1988, *Science* 242: 423; Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5879; Ward et al., 1989, *Nature*, 334: 544, de Graaf et al., 2002, *Methods Mol. Biol.* 178: 379-87. Quedan abarcados por la presente invención los anticuerpos de cadena única procedentes de los anticuerpos dados a conocer en la presente memoria (que incluyen, pero sin limitarse a ellos, los scFv que comprenden combinaciones de los dominios variables de AM_L14/AM_H14 (SEQ ID n.º 40/SEQ ID n.º 14).

En una realización, la proteína de fijación al antígeno IL-17RA es una proteína de fusión del anticuerpo (a veces denominada en la presente memoria un «conjugado de anticuerpo»). El compañero del conjugado puede ser proteínico o no proteínico; este último se suele generar con grupos funcionales sobre la proteína de fijación a antígeno (véase la discusión sobre modificaciones covalentes de las proteínas de fijación a antígeno) y sobre el compañero del conjugado. Por ejemplo, se conocen conectores en la técnica; por ejemplo, se conocen bien los conectores homo- o heterobifuncionales (véase el catálogo de 1994 de Pierce Chemical Company sobre la sección técnica de los interconectores, páginas 155-200).

En una realización, la proteína de fijación al antígeno IL-17RA es un análogo de anticuerpo, a veces denominada «anticuerpo sintético». Por ejemplo, muchos trabajos recientes utilizan armazones proteicos alternativos o bien armazones artificiales con CDR injertadas. Tales armazones incluyen, pero sin limitarse a ellas, mutaciones introducidas para estabilizar la estructura tridimensional de la proteína de fijación, así como armazones totalmente sintéticos que consisten, por ejemplo, en polímeros biocompatibles. Véase, por ejemplo, Korndorfer et al., 2003, *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*, volumen 53, número 1: 121-129, Roque et al., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20: 639-654. Además, se pueden utilizar los imitadores de anticuerpos peptídicos («IAP»), así como el trabajo basado en los imitadores de anticuerpos que utilizan componentes de fibronección a modo de armazón.

Tal y como se conoce en la técnica, se pueden utilizar muchos programas diferentes para identificar el grado de identidad o similitud de secuencia que una proteína o ácido nucleico tiene con una secuencia conocida.

Con «proteína», tal y como se utiliza en la presente memoria, se hace referencia a al menos dos aminoácidos unidos covalentemente, lo que incluye proteínas, polipéptidos, oligopéptidos y péptidos. En algunas realizaciones, los dos o más aminoácidos unidos covalentemente están unidos mediante un enlace peptídico. La proteína puede estar formada por aminoácidos naturales y enlaces peptídicos, por ejemplo, cuando la proteína se hace con técnicas recombinantes con sistemas de expresión y células hospedadoras, como se describe más adelante. Otra alternativa es que la proteína puede incluir aminoácidos sintéticos (p. ej., homofenilalanina, citrulina, omitina y norleucina) o estructuras peptidomiméticas, a saber, «análogos de proteínas o peptídicos», tales como peptoides (véase, Simon et al., 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89: 9367), que pueden ser resistentes a proteasas u otras condiciones fisiológicas y/o de conservación. Tales aminoácidos sintéticos se pueden incorporar, en particular, cuando la proteína de fijación a antígeno se sintetiza *in vitro* mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Además, se puede utilizar cualquier combinación de restos/estructuras peptidomiméticas, sintéticos y naturales. «Aminoácido» también incluye restos de iminoácidos tales como prolina e hidroxiprolina. El «grupo R» o la «cadena lateral» del aminoácido puede estar en la configuración L o en la S. En una realización específica, los aminoácidos están en la configuración L o S.

En algunos aspectos, la invención da a conocer proteínas de fijación a antígeno recombinantes que se fijan a un IL-

17RA, en algunas realizaciones un IL-17RA humano recombinante o porción del mismo. En este contexto, una «proteína recombinante» es una proteína fabricada con técnicas recombinantes que utilizan cualquier tecnología y procedimiento conocidos en la técnica, a saber, mediante la expresión de un ácido nucleico recombinante como se describe en la presente memoria. Los procedimientos y las técnicas para la producción de proteínas recombinantes se conocen bien en la técnica. Las realizaciones de la invención incluyen proteínas de fijación a antígeno recombinantes que se fijan al IL-17RA genéticamente intacto y a variantes del mismo.

«Consiste esencialmente en» significa que la secuencia aminoacídica puede variar aproximadamente un 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15% respecto a la secuencia SEQ ID n.º citada antes y que aún conserva actividad biológica, como se describe en la presente memoria.

- 10 En algunas realizaciones, las proteínas de fijación a antígeno de la invención son proteínas aisladas o proteínas sustancialmente puras. Una proteína «aislada» no está acompañada de al menos parte del material con el cual suele estar asociada en su estado natural, por ejemplo, que constituye al menos aproximadamente el 5%, o al menos aproximadamente el 50% en peso de la proteína total en una muestra dada. Se entiende que la proteína aislada puede constituir del 5 al 99,9% en peso del contenido de proteína total según las circunstancias. Por ejemplo, la proteína se puede fabricar en una concentración significativamente más alta mediante el uso de un promotor inducible o de un promotor para alta expresión, para que la proteína se fabrique a una concentración cada vez mayor. La definición incluye la producción de una proteína de fijación a antígeno en una amplia variedad de organismos y/o células hospedadoras que se conocen en la técnica.

- Para las secuencias aminoacídicas, la identidad y/o similitud de secuencia se determina con los métodos estándares conocidos en la técnica, que incluyen, pero sin limitarse a ellos, el algoritmo de identidad local de secuencias de Smith y Waterman, 1981, *Avd. Appl. Math.* 2: 482, el algoritmo de alineamiento por identidad de secuencias de Needleman y Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48: 443, la búsqueda por el procedimiento de similitud de Pearson y Lipman, 1988, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 85: 2444, implementaciones computerizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el paquete de programas informáticos del Genetics Computer Group, de la Universidad de Wisconsin, 575 Science Drive, Madison, Wis.), el programa para secuencias BestFit descrito por Devreux et al., 1984, *Nucl. Acid. Res.* 12: 387-395, preferiblemente con los ajustes por defecto, o mediante inspección. Preferiblemente, el porcentaje de identidad se calcula mediante FastDB basándose en los siguientes parámetros: penalización de 1 por discordancia; penalización de 1 por huecos; penalización de 0,33 por el tamaño del hueco; y penalización de 30 por agrupamiento, «Current Methods in Sequence Comparison and Analysis», *Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications*, págs. 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

- Un ejemplo de un algoritmo útil es PILEUP. PILEUP crea un alineamiento múltiple de secuencias a partir de un grupo de secuencias relacionadas con alineamientos progresivos de dos en dos. También puede representar un árbol que muestra las relaciones de agrupamiento utilizadas para crear el alineamiento. PILEUP utiliza una simplificación del procedimiento de alineamiento progresivo de Feng y Doolittle, 1987, *J. Mol. Evol.* 35: 351-360; el procedimiento es similar al descrito por Higgins y Sharp, 1989, *CABIOS* 5: 151-153. Los parámetros de PILEUP útiles incluyen una ponderación por huecos por defecto de 3,00, una ponderación por la longitud de los huecos por defecto de 0,10 y huecos terminales ponderados.

- Otro ejemplo de algoritmo útil es el algoritmo BLAST, descrito en: Altschul et al., 1990, *J. Mol. Biol.* 215: 403-410; Altschul et al., 1997, *Nucleic Acids Res.* 25: 3389-3402; y Karin et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90: 5873-5787. Un programa de BLAST particularmente útil es el programa informático WU-BLAST-2 que se obtuvo de Altschul et al., 1996, *Methods in Enzymology* 266: 460-480. WU-BLAST-2 utiliza varios parámetros de búsqueda, la mayoría de los cuales se corresponden a los valores por defecto. Los parámetros ajustables se establecen con los siguientes valores: intervalo de solapamiento = 1, fracción de solapamiento = 0,125, umbral de palabra (T) = 11. Los parámetros HSP S y HSP S2 son valores dinámicos y los fija el propio programa según la composición de la secuencia concreta y la composición de la base de datos concreta contra la cual se busca la secuencia de interés; sin embargo, los valores se pueden ajustar para incrementar la sensibilidad.

- Otro algoritmo útil es BLAST con huecos, como se describe en Altschul et al., 1993, *Nucl. Acids. Res.* 25: 3389-3402. El BLAST con huecos utiliza puntuaciones de sustituciones BLOSUM-62; el parámetro del umbral T se fija en 9; el procedimiento de dos coincidencias para empezar a extender sin huecos carga un coste de $10 + k$ a la longitud del hueco k ; X_u se fija en 16, y X_g se fija en 40 para la etapa de búsqueda en la base de datos, y en 67 para la etapa de salida de los algoritmos. Los alineamientos con huecos están favorecidos por una puntuación que corresponde a aproximadamente 22 bits.

- Por lo general, la homología, similitud o identidad de los aminoácidos entre cada una de las CDR variantes son al menos del 80% con las secuencias descritas en la presente memoria, y más típicamente con homologías o identidades preferiblemente crecientes de al menos el 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 96%, 97%, 98%, 99% y casi del 100%. De manera similar, «porcentaje (%) de identidad de secuencia de ácido nucleico» respecto a la secuencia de ácido nucleico de las proteínas de fijación identificadas en la presente memoria se define como el porcentaje de restos nucleotídicos en una secuencia candidata que son idénticos a los restos nucleotídicos de la secuencia codificante de la proteína de fijación a antígeno. Un procedimiento específico utilizada el módulo BLASTN

de WU-BLAST-2 ajustado a los parámetros por defecto, con un intervalo de solapamiento y fracción de solapamiento fijados en 1 y 0,125, respectivamente.

5 Por lo general, la homología, similitud o identidad de secuencias de ácido nucleico entre las secuencias nucleotídicas que codifican cada una de las CDR variantes y las secuencias nucleotídicas descritas en la presente memoria son al menos del 80% y más típicamente con homologías o identidades preferiblemente crecientes de al menos el 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% y casi el 100%.

10 Así pues una «CDR variante» es una con la homología, similitud o identidad especificada con la CDR madre de la invención, y con la que comparte la función biológica, que incluye, pero sin limitarse a ellas, al menos el 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de la especificidad y/o actividad de la CDR madre.

15 Aunque el sitio o región para introducir una variación de la secuencia aminoacídica está predeterminada, la mutación propiamente dicha no necesita estar predeterminada. Por ejemplo, para optimizar el funcionamiento de una mutación en un sitio dado, se puede llevar a cabo la mutagénesis aleatoria en el codón o región diana y luego cribar en busca de la combinación óptima de la actividad deseada las variantes de las CDR de la proteína de fijación a antígeno expresadas. Se conocen bien las técnicas para realizar mutaciones de sustitución en sitios predeterminados en el ADN que tiene una secuencia conocida, por ejemplo, la mutagénesis con cebadores en M13 y la mutagénesis por PCR. El cribado de los mutantes se realiza con ensayos de las actividades de la proteína de fijación a antígeno, tal como la fijación al IL-17RA.

20 Las sustituciones de aminoácidos son típicamente de restos únicos; las inserciones normalmente serán del orden de aproximadamente uno (1) a aproximadamente veinte (20) restos de aminoácidos, aunque se pueden tolerar inserciones considerablemente más grandes. Las deleciones oscilan de aproximadamente uno (1) a aproximadamente veinte (20) restos de aminoácidos, aunque en algunos casos las deleciones pueden ser mucho más grandes.

25 Se pueden utilizar sustituciones, deleciones, inserciones o cualquier combinación de las mismas para llegar a un derivado o variante final. Por lo general, estos cambios se hacen en unos pocos aminoácidos para disminuir al mínimo la alteración de la molécula, en particular la capacidad inmunógena y la especificidad de la proteína de fijación a antígeno. Sin embargo, se pueden tolerar cambios más grandes en algunas circunstancias. Las sustituciones conservativas se hacen por lo general de acuerdo con el siguiente cuadro descrito como tabla 2.

30 **TABLA 2**

Resto original	Sustituciones de ejemplo
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Los cambios considerables en el funcionamiento o en la identidad inmunológica se realizan mediante la selección de sustituciones que son menos conservativas que las mostradas en la tabla 2. Por ejemplo, se pueden realizar sustituciones que afectan más significativamente: la estructura del esqueleto del polipéptido en la zona de la alteración, por ejemplo, la estructura α -helicoidal o de lámina β ; la carga o hidrofobia de la molécula en el sitio diana; o la mayor parte de la cadena lateral. Las sustituciones que se espera en general que produzcan los mayores cambios en las propiedades del polipéptido son aquéllas en las que (a) un resto hidrófilo, p. ej., serilo o treonilo, se sustituye por (o con) un resto hidrófobo, p. ej., leucilo, isoleucilo, fenilalanilo, valilo o alanilo; (b) una cisteína o prolina se sustituye por (o con) cualquier otro resto; (c) un resto que tiene una cadena lateral electropositiva, p. ej., lisilo, arginilo o histidilo, se sustituye por (o con) un resto electronegativo, p. ej., glutamilo o aspartilo; o (d) un resto que tiene una cadena lateral voluminosa, p. ej., fenilalanina, se sustituye por (o con) una que no tiene cadena lateral, p. ej., glicina.

Las variantes muestran típicamente la misma actividad biológica cualitativa y desencadenarán la misma respuesta inmunitaria que el análogo natural, aunque también se seleccionan variantes que modifican las características de las proteínas de fijación a antígeno cuando sea necesario. Otra posibilidad es que la variante se puede diseñar de tal forma que se altera la actividad biológica de la proteína de fijación a antígeno. Por ejemplo, los sitios de glucosilación se pueden alterar o retirar como se explica en la presente memoria. Tal modificación de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA, incluidos los anticuerpos, es un ejemplo de un derivado. Un «derivado» de un polipéptido es un polipéptido (p. ej., un anticuerpo) que se ha modificado químicamente, p. ej., por conjugación, con otro resto químico tal como, por ejemplo, polietilenglicol, albúmina (p. ej., seroalbúmina humana), fosforilación y glucosilación.

Otros derivados de anticuerpos contra IL-17RA incluyen conjugados covalentes o agregativos de los anticuerpos contra IL-17RA, o fragmentos de los mismos, con otras proteínas o polipéptidos, tal como mediante la expresión de proteínas de fusión recombinantes que comprenden polipéptidos heterólogos fusionados al extremo amino o al extremo carboxilo de un polipéptido de anticuerpo contra IL-17RA. Por ejemplo, el péptido conjugado puede ser un polipéptido señal (o líder) heterólogo, p. ej., el líder del factor α de la levadura, o un péptido tal como una etiqueta de epítipo. Las proteínas de fusión que contienen el anticuerpo contra IL-17RA pueden comprender la adición de péptidos para facilitar la purificación o la identificación del anticuerpo contra el IL-17RA (p. ej., poli-His). Un polipéptido de anticuerpo contra IL-17RA también se puede unir al péptido FLAG DYKDDDDK (SEQ ID n.º 447) como se describe en Hopp et al., *Bio/Technology* 6: 1204, 1988 y en la patente de los EE. UU. n.º 5.011.912. El péptido FLAG es muy antigénico y proporciona un epítipo al que se puede unir reversiblemente un anticuerpo monoclonal (Acm) específico, lo que permite un ensayo rápido y facilita la purificación de la proteína recombinante expresada. En el mercado (Sigma, St. Louis, MO) se pueden adquirir los reactivos útiles para preparar proteínas de fusión en las que el péptido FLAG está fusionado a un polipéptido dado.

Los oligómeros que contienen uno más polipéptidos de anticuerpo contra el IL-17RA se pueden emplear como antagonistas del IL-17RA. Los oligómeros pueden estar en forma de dímeros, trímeros u oligómeros más grandes unidos covalentemente o unidos no covalentemente. Se contempla el uso de los oligómeros que comprenden dos o más polipéptidos de anticuerpo contra el IL-17RA, en donde un ejemplo sería un homodímero. Otros oligómeros incluyen heterodímeros, homotrímeros, heterotrímeros, homotetrámeros, heterotetrámeros, etc.

Una realización se dirige a los oligómeros que comprenden varios polipéptidos del anticuerpo contra el IL-17RA unidos a través de interacciones covalentes o no covalentes entre los restos peptídicos fusionados con los polipéptidos del anticuerpo contra el IL-17RA. Tales péptidos pueden ser conectores peptídicos (espaciadores) o péptidos que tienen la propiedad de favorecer la oligomerización. Las cremalleras de leucinas y algunos polipéptidos procedentes de anticuerpos se encuentran entre los péptidos que favorecen la oligomerización de los polipéptidos de anticuerpo contra IL-17RA a los que van unidos, como se describe con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones, los oligómeros comprenden de dos a cuatro polipéptidos de anticuerpo contra el IL-17RA. La porción del anticuerpo contra IL-17RA del oligómero puede ser cualquiera de las formas descritas más arriba, p. ej., variantes o fragmentos. Preferiblemente, los oligómeros comprenden polipéptidos de anticuerpo contra el IL-17RA que tienen actividad de fijación al IL-17RA.

En una realización, se prepara un oligómero con los polipéptidos procedentes de las inmunoglobulinas. Se ha descrito la preparación de proteínas de fusión que comprenden determinados polipéptidos heterólogos fusionados a varias porciones de polipéptidos procedentes de anticuerpos (que incluyen el dominio Fc), p. ej., por Ashkenazi et al., 1991, *PNAS USA* 88: 10535; Bym et al., 1990, *Nature*, 344: 677; y Hollenbaugh et al., 1992 «Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins» en *Current Protocols in Immunology*, supl. 4, páginas 10.19.1-10.19.11.

Una realización de la presente invención se dirige a un dímero que comprende dos proteínas de fusión creadas mediante la fusión de un fragmento de fijación al IL-17RA de un anticuerpo contra el IL-17RA con la región Fc de un anticuerpo. El dímero se puede fabricar mediante, por ejemplo, la inserción de una fusión génica que codifica la proteína de fusión en un vector de expresión adecuado, la expresión de la fusión génica en las células hospedadoras transformadas con el vector de expresión recombinante, y que permite que la proteína de fusión expresada se ensamble de una forma muy parecida a las moléculas de anticuerpo, después de lo cual se forman puentes disulfuro intercatenarios entre las porciones Fc para producir el dímero.

La terminología «polipéptido Fc», tal y como se utiliza en la presente memoria, incluye formas nativas y de muteína de los polipéptidos procedentes de la región Fc de un anticuerpo. También se incluyen las formas truncadas de tales polipéptidos que contienen la región bisagra que favorece la dimerización. Las proteínas de fusión que comprenden restos Fc (y los oligómeros que se derivan de ellos) ofrecen la ventaja de que se purifican con facilidad mediante
5 cromatografía de afinidad en columnas con proteína A o proteína G.

Un polipéptido Fc adecuado, descrito en la publicación de PCT WO 93/10151, es un polipéptido de cadena única que se extiende desde la región de la bisagra del extremo amino hasta el extremo carboxilo nativo de la región Fc de un anticuerpo de IgG humano. Otro polipéptido Fc útil es la muteína Fc descrita en la patente de los EE. UU. n.º 5.457.035 y en Baum et al., 1994, *EMBO J.* 13: 3992-4001. La secuencia aminoacídica de esta muteína es idéntica
10 a la de la secuencia de la Fc nativa presentada en la solicitud patente internacional WO 93/10151, excepto que el aminoácido 19 ha cambiado de Leu a Ala, el aminoácido 20 ha cambiado de Leu a Glu y el aminoácido 22 se ha cambiado de Gly a Ala. La muteína muestra menos afinidad por los receptores de Fc.

En otras realizaciones, la porción variable de las cadenas ligera y/o pesada de un anticuerpo contra IL-17RA se puede sustituir por la porción variable de una cadena pesada y/o ligera del anticuerpo.

15 Otra posibilidad es que el oligómero sea una proteína de fusión que comprende varios polipéptidos de anticuerpo contra IL-17RA, con o sin conectores peptídicos (péptidos espaciadores). Entre los conectores peptídicos adecuados se encuentran los descritos en las patentes de los EE. UU. 4.751.180 y 4.935.233.

Otro procedimiento para preparar derivados oligoméricos del anticuerpo contra el IL-17RA implica el uso de una cremallera de leucinas. Los dominios de cremallera de leucinas son péptidos que favorecen la oligomerización de las
20 proteínas en las que se encuentran. Las cremalleras de leucinas se identificaron originalmente en varias proteínas de fijación a ADN (Landschulz et al., 1988, *Science* 240: 1759) y desde entonces se han encontrado en muchas proteínas diferentes. Entre las cremalleras de leucinas conocidas se encuentran péptidos naturales y los derivados de los mismos que se dimerizan o trimerizan. Ejemplos de dominios de cremallera de leucinas adecuados para producir proteínas oligoméricas solubles se describen en la solicitud de PCT WO 94/10308, y la cremallera de
25 leucinas procedente de la proteína D del tensor activo de pulmón (SPD, por su nombre en inglés) descrito en Hoppe et al., 1994, *FEBS Letters* 344: 191, incorporado aquí por referencia. El uso de una cremallera de leucinas modificada que permite la trimerización estable de una proteína heteróloga fusionada a ésta se describe en Fanslow et al., 1994, *Semin. Immunol.* 6: 267-78. En una estrategia, las proteínas de fusión recombinantes que comprenden un fragmento o derivado de anticuerpo contra el IL-17RA fusionado a un péptido con cremallera de leucinas se
30 expresan en células hospedadoras adecuadas y se recuperan del sobrenadante del cultivo los fragmentos o derivados oligoméricos y solubles de anticuerpo contra el IL-17RA que se formen.

Las modificaciones covalentes también se consideran derivados de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA y están incluidas dentro del alcance de esta invención, y se hacen por lo general, pero no siempre, de forma postraducciona. Por ejemplo, varios tipos de modificaciones covalentes de la proteína de fijación a antígeno se
35 introducen en la molécula al hacer reaccionar determinados restos aminoacídicos específicos de la proteína de fijación a antígeno con un agente orgánico de modificación que es capaz de reaccionar con determinadas cadenas laterales o los restos del extremo amino o carboxilo.

Los restos cisteinilo se hacen reaccionar con mucha frecuencia con α -haloacetatos (y las correspondientes aminas), tales como el ácido cloroacético o la cloroacetamida, para dar derivados carboximetilados o carboxiamidometilados.
40 Los restos cisteinilo también se modifican al hacerlos reaccionar con bromotrifluoroacetona, ácido α -bromo- β -(5-imidozoi)propiónico, fosfato de cloroacetilo, N-alquilmaleimidias, disulfuro de 3-nitro-2-piridilo, disulfuro de metilo y 2-piridilo, p-cloromercuriobenzoato, 2-cloromercuri-4-nitrofenol o cloro-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol.

Los restos de histidilo se modifican al hacerlos reaccionar con dietilpirocarbonato a pH 5,5-7,0 porque este agente es relativamente específico de la cadena lateral de histidilo. También es útil el bromuro de *para*-bromofenacilo; la
45 reacción se realiza preferiblemente en cacodilato de sodio a 0,1 M a pH 6,0.

Los restos lisinilo y del extremo amino se hacen reaccionar con ácido succínico u otros anhídridos de ácido carboxílico. La modificación con estos agentes tiene el efecto de revertir la carga de los restos de lisinilo. Otros reactivos adecuados para la modificación de los restos con α -amino incluyen imidoésteres tales como picolinimidato de metilo; fosfato de piridoxal; cloroborohidruro; ácido trinitrobenzenosulfónico; O-metilisourea; 2,4-pentanodiona; y
50 reacción con glioxilato catalizada por transaminasa.

Los restos de arginilo se modifican al hacerlos reaccionar con uno o varios reactivos convencionales, entre ellos fenilglioxal, 2,3-butanodiona, 1,2-ciclohexanodiona y ninhidrina. La modificación de los restos de arginina requiere que la reacción se realice en condiciones alcalinas debido al alto pK_a del grupo funcional de guanidina. Además, estos reactivos pueden reaccionar con los grupos de la lisina, así como con el grupo ϵ -amino de la arginina.

55 Se pueden modificar específicamente los restos de tirosilo, con particular interés en la introducción de las etiquetas espectrales en los restos tirosilo al hacerlos reaccionar con compuestos aromáticos de diazonio o tetranitrometano. Lo más habitual es que el N-acetilimidazol y el tetranitrometano se utilicen para formar especies de tirosilo O-acetilado y derivados 3-nitro, respectivamente. Los restos de tirosilo se yoduran con ^{125}I o ^{131}I para preparar

proteínas marcadas para el uso en radioinmunoensayos, en donde resulta adecuado el procedimiento de cloroamina T descrito más arriba.

Los grupos laterales con carboxilo (aspartilo o glutamilo) se modifican selectivamente al hacerlos reaccionar con carbodiimidias ($R'-N=C=N-R'$), en donde R y R' son opcionalmente grupos alquilo diferentes, tales como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinil-4-etil)carbodiimida o 1-etil-3-(4-azonia-4,4-dimetilpentil)carbodiimida. Además, los restos aspartilo y glutamilo se convierten en los restos asparraginilo y glutaminilo al hacerlos reaccionar con iones de amonio.

La modificación con agentes bifuncionales es útil para entrecruzar proteínas de fijación a antígeno con una matriz o superficie de apoyo insoluble en agua para usarlas en una serie de procedimientos. Los agentes de entrecruzamiento que se usan habitualmente incluyen, p. ej., 1,1-bis(diazoacetil)-2-feniletano, glutaraldehído, ésteres de *N*-hidroxisuccinimida, por ejemplo, ésteres con ácido 4-azidosalicílico, imidoésteres homobifuncionales, que incluyen ésteres de disuccinimidilo tales como 3,3'-ditiobis(succinimidilpropionato) y maleimidias bifuncionales tales como bis-*N*-maleimido-1,8-octano. Los agentes para modificación tales como metil-3-[(*p*-azidofenil)ditio]propioimidato producen intermedios fotoactivables que son capaces de formar entrecruzamientos en presencia de luz. Otra posibilidad es que para la inmovilización de proteínas se empleen las matrices reactivas insolubles en agua tales como glúcidos activados con bromuro de cianógeno y los sustratos reactantes descritos en las patentes de los EE. UU. n.ºs 3.969.287; 3.691.016; 4.195.128; 4.247.642; 4.229.537 y 4.330.440.

Los restos de glutaminilo y asparraginilo se desamidán con frecuencia en los correspondientes restos glutamilo y aspartilo, respectivamente. Otra alternativa es que estos restos se desamidén en condiciones levemente ácidas. Cualquiera de las formas de estos restos se encuentra dentro del alcance de esta invención.

Otras modificaciones incluyen la hidroxilación de prolina y lisina, la fosforilación de los grupos hidroxilo de los restos serilo o treonilo, la metilación de los grupos α -amino de la cadena lateral de lisina, arginina e histidina (T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, págs. 79-86), la acetilación de la amina del extremo amino y la amidación de cualquier grupo carboxilo del extremo carboxilo.

Otro tipo de modificación covalente de la proteína de fijación a antígeno incluida dentro del alcance de esta invención comprende alterar el patrón de glucosilación de la proteína. Tal y como se sabe en la técnica, los patrones de glucosilación pueden depender de la secuencia de la proteína (p. ej., la presencia o ausencia de restos aminoacídicos concretos para glucosilación, que se explican más adelante) así como del organismo o célula hospedador en la que se sintetiza la proteína. Más adelante se explican una serie de sistemas de expresión.

La glucosilación de los polipéptidos está típicamente unida a un N o unida a un O. Unida a un N se refiere a la formación de un enlace entre el resto glucídico y a la cadena lateral de un resto de asparragina. Las secuencias tripeptídicas asparragina-X-serina y asparragina-X-treonina, en donde X es cualquier aminoácido salvo prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática del resto glucídico a la cadena lateral de asparragina. Así pues, la presencia de cualquiera de estas secuencias tripeptídicas en un polipéptido crea un posible sitio de glucosilación. La glucosilación unida a un O se refiere a la formación de un enlace entre uno de los azúcares *N*-acetilgalactosamina, galactosa o xilosa, a un hidroxiaminoácido, más corrientemente serina o treonina, aunque también se pueden utilizar 5-hidroxi prolina o 5-hidroxi lisina.

La adición de los sitios de glucosilación a la proteína de fijación a antígeno se lleva a cabo convenientemente por alteración de la secuencia de aminoácidos, de tal forma que contiene una o más de las secuencias tripeptídicas descritas más arriba (para los sitios de glucosilación unidos a un N). La alteración también se puede hacer mediante la adición de, o la sustitución con, uno o más restos de serina o treonina en la secuencia original (para los sitios de glucosilación unidos a un O). Por comodidad, la secuencia de aminoácidos de la proteína de fijación a antígeno se altera preferiblemente a través de cambios a nivel del ADN, en particular al mutar el ADN que codifica el polipéptido deseado en las bases preseleccionadas, de tal forma que se generan codones que se traducirán en los aminoácidos deseados.

Otro medio para incrementar el número de restos de glúcidos sobre la proteína de fijación a antígeno es mediante el acoplamiento químico o enzimático de los glucósidos a la proteína. Estos procedimientos son ventajosos por no necesitar que se produzca la proteína en una célula hospedadora que es capaz de glucosilar un N y un O para unirles un polisacárido. Según el modo de acoplamiento utilizado, se pueden unir uno o varios azúcares a (a) arginina e histidina, (b) grupos carboxilo libres, (c) grupos sulfhidrilo libres, tales como los de las cisteínas, (d) grupos hidroxilo libres, tal como los de serina, treonina o hidroxiprolina, (e) restos aromáticos tales como los de fenilalanina, tirosina o triptófano, o (f) el grupo de amida de la glutamina. Estos procedimientos se describen en la solicitud de patente internacional WO 87/05330 publicada el 11 de septiembre de 1987, y en Aplin y Wriston, 1981, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, págs. 259-306.

La retirada de los restos de glúcidos presentes en la proteína de fijación a antígeno original se puede llevar a cabo química o enzimáticamente. La desglucosilación química requiere la exposición de la proteína al compuesto ácido trifluorometanosulfónico, o un compuesto equivalente. Este tratamiento da lugar a la escisión de la mayoría, o de todos, los azúcares, salvo el azúcar conector (*N*-acetilglucosamina o *N*-acetilgalactosamina), mientras que el

polipéptido permanece intacto. La desglucosilación química está descrita por Hakimuddin et al., 1987, *Arch. Biochem. Biophys.*, 259: 52 y por Edge et al., 1981, *Anal. Biochem.* 118: 131. La escisión enzimática de los restos de glúcidos sobre los polipéptidos se puede conseguir mediante el uso de una serie de endo- y exoglucosidasas como describen Thotakura et al., 1987, *Meth. Enzymol.* 138: 350. La glucosilación en los posibles sitios de glucosilación se puede impedir mediante el uso del compuesto tunicamicina, como se describe en Duskin et al., 1982, *J. Biol. Chem.* 257: 3105. La tunicamicina bloquea la formación de enlaces entre la proteína y el glucósido en un N.

Otro tipo de modificación covalente de la proteína de fijación a antígeno comprende conectar la proteína de fijación a antígeno a diferentes polímeros de naturaleza no proteica, que incluyen, pero sin limitarse a ellos, diversos polioles tales como polietilenglicol, polipropilenglicol o polioxialquilenos, de la manera presentada en las patentes de los EE.UU. n.ºs 4.640.835; 4.496.689; 4.301.144; 4.670.417; 4.791.192 o 4.179.337. Además, como se sabe en la técnica, se pueden realizar sustituciones de aminoácidos en diferentes posiciones dentro de la proteína de fijación a antígeno para facilitar la adición de polímeros, tales como PEG.

En algunas realizaciones, la modificación covalente de las proteínas de fijación a antígeno de la invención comprende la adición de uno o varias marcaciones.

15 La terminología «grupo marcador» significa cualquier marcación detectable. Ejemplos de grupos marcadores adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, los siguientes: radioisótopos o radionúclidos (p. ej., ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), grupos fluorescentes (p. ej., FITC, rodamina, fósforos lantánidos), grupos enzimáticos (p. ej., peroxidasa de rábano picante, β -galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina), grupos quimioluminiscentes, grupos biotinilo o epitopos polipeptídicos predeterminados reconocidos por un indicador secundario (p. ej., secuencias de parejas de cremalleras de leucinas, sitios de fijación para anticuerpos secundarios, dominios de fijación a metales, etiquetas de epitopos). En algunas realizaciones, el grupo marcador se acopla a la proteína de fijación a antígeno a través de brazos espaciadores de diferente longitud para reducir el posible impedimento estérico. En la técnica se conocen una serie de procedimientos para marcar proteínas y se pueden utilizar para poner en práctica la presente invención.

25 En general, las marcaciones se clasifican en una serie de clases, según el ensayo en el que se tienen que detectar: a) marcaciones isotópicas, que puede ser isótopos radioactivos o pesados; b) marcaciones magnéticas (p. ej., partículas magnéticas); c) restos activos de oxidorreducción; d) colorantes ópticos; grupos enzimáticos (p. ej., peroxidasa de rábano picante, β -galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina); e) grupos biotinilados; y f) epitopos polipeptídicos predeterminados que reconoce un indicador secundario (p. ej., secuencias de parejas de cremalleras de leucinas, sitios de fijación para anticuerpos secundarios, dominios que se fijan a metales, etiquetas de epitopos, etc). En algunas realizaciones, el grupo marcador se acopla a la proteína de fijación a antígeno a través de brazos espaciadores de diferente longitud para reducir el posible impedimento estérico. En la técnica se conocen una serie de procedimientos para marcar proteínas y se pueden utilizar para poner en práctica la presente invención.

30 Las marcaciones específicas incluyen colorantes ópticos, que incluyen, pero sin limitarse a ellos, cromóforos, fósforos y fluoróforos, de los que los últimos son específicos en muchos casos. Los fluoróforos pueden ser bien flúor en «moléculas pequeñas» o flúor en proteínas.

Con «marcación fluorescente» se quiere decir cualquier molécula que se puede detectar gracias a sus propiedades fluorescentes inherentes. Las marcaciones fluorescentes adecuadas incluyen, pero sin limitarse a ellas, fluoresceína, rodamina, tetrametilrodamina, eosina, eritrosina, coumarina, metilcoumarinas, pireno, verde malaquita, estilbena, amarillo Lucifer, Cascade BlueJ, rojo Texas, IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, verde Oregon, los colorantes de Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), azul Cascade, amarillo Cascade y R-ficoeritrina (PE) (Molecular Probes, Eugene, OR), FITC, rodamina y rojo Texas (Pierce, Rockford, IL), Cy5, Cy5,5, Cy7 (Amersham Life Science, Pittsburgh, PA). Los colorantes ópticos adecuados, entre ellos los fluoróforos, se describen en *Molecular Probes Handbook* de Richard P. Haugland.

Las marcaciones fluorescentes adecuadas de naturaleza proteica también incluyen, pero sin limitarse a ellas, proteína fluorescente verde, que incluye una GFP de especies de *Renilla*, *Ptilosarcus* o *Aequorea* (Chalfie et al., 1994, *Science*, 263: 802-805), EGFP (Clontech Laboratories, Inc., número de acceso de GenBank U55762), proteína fluorescente azul (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc., 1801 del Blvd Maisonneuve, West, 8º piso, Montreal, Quebec, Canadá H3H 1J9; Stauber, 1998, *Biotechniques* 24: 462-471; Heim et al., 1996, *Curr. Biol.* 6: 178-182), proteína fluorescente amarilla mejorada (EYFP, Clontech Laboratories, Inc.), luciferasa (Ichiki et al., 1993, *J. Immunol.* 150: 5408-5417), β -galactosidasa (Nolan et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 2603-2607) y *Renilla* (solicitudes de patente internacional WO 92/15673, WO 95/07463, WO 98/14605, WO 98/26277, WO 99/49019, patentes de los EE. UU. n.ºs 5.292.658, 5.418.155, 5.683.888, 5.741.668, 5.777.079, 5.804.387, 5.874.304, 5.876.995, 5.925.558).

Polinucleótidos que codifican proteínas de fijación al antígeno IL-17RA

Dentro de la invención quedan englobados los ácidos nucleicos que codifican proteínas de fijación al antígeno IL-17RA, que incluyen anticuerpos, como se define en la presente memoria. La secuencia polinucleotídica de las

regiones variables de la cadena pesada AM_H14 se encuentra en la SEQ ID n.º 67 y la secuencia polinucleotídica para las regiones variables de la cadena ligera AM_L14 se encuentra en la SEQ ID n.º 93. Los números de SEQ ID para las secuencias polinucleotídicas que codifican las H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 se dan a conocer en la tabla 1.

- 5 Los aspectos de la invención incluyen variantes polinucleotídicas (p. ej., debido a la degeneración) que codifican las secuencias de aminoácidos descritas en la presente memoria.

Los aspectos de la invención incluyen una serie de realizaciones que incluyen, pero sin limitarse a ellas, las siguientes realizaciones de ejemplo: un polinucleótido aislado, en donde dicho polinucleótido codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- 10 A. a. una secuencia de dominio variable de cadena ligera que es idéntica al menos al 80% a la secuencia de dominio variable de la cadena ligera AM_L14 (SEQ ID n.º 40);
 b. una secuencia de dominio variable de cadena pesada que es idéntica al menos al 80% a una secuencia de dominio variable de cadena pesada AM_H14 (SEQ ID n.º 14); o
 c. el dominio variable de cadena ligera de (a) y el dominio variable de cadena pesada de (b); y

- 15 B. una CDR1, CDR2, CDR3 de cadena ligera y una CDR1, CDR2, CDR3 de cadena pesada de las siguientes secuencias:

a. una CDR1 (SEQ ID n.º 224), CDR2 (SEQ ID n.º 225), CDR3 (SEQ ID n.º 226) de cadena ligera y una CDR1 (SEQ ID n.º 146), CDR2 (SEQ ID n.º 147), CDR3 (SEQ ID n.º 148) de cadena pesada del anticuerpo AM-14; en donde dicho polipéptido se fija específicamente al receptor A de la IL-17.

- 20 Se describe un polinucleótido que se hibrida en condiciones rigurosas al complemento de longitud completa de:

a. un polinucleótido que codifica el dominio variable de cadena ligera y un polinucleótido que codifica el dominio variable de cadena pesada de AM_L14/AM_H14 (SEQ ID n.º 93/SEQ ID n.º 67);

También se describe un polinucleótido que se hibrida en condiciones rigurosas al complemento de longitud completa de:

- 25 a. de la cadena ligera del anticuerpo AM-14, un polinucleótido que codifica la CDR1 de SEQ ID n.º 384, un polinucleótido que codifica la CDR2 de SEQ ID n.º 385, un polinucleótido que codifica la CDR3 de SEQ ID n.º 386, y de la cadena pesada del anticuerpo AM-14, un polinucleótido que codifica la CDR1 de SEQ ID n.º 305, un polinucleótido que codifica la CDR2 de SEQ ID n.º 306, un polinucleótido que codifica la CDR3 de SEQ ID n.º 307;

- 30 Una realización de la invención incluye un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de:

a. un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada de AM_L14/AM_H14 (SEQ ID n.º 40/SEQ ID n.º 14);

- 35 Otra realización más incluye un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de:

a. una CDR1 (SEQ ID n.º 224), CDR2 (SEQ ID n.º 225), CDR3 (SEQ ID n.º 226) de la cadena ligera del anticuerpo AM-14, y una CDR1 (SEQ ID n.º 146), CDR2 (SEQ ID n.º 147), CDR3 (SEQ ID n.º 148) de la cadena pesada del anticuerpo AM-14;

Otra realización más incluye:

- 40 a. un polinucleótido que codifica un dominio variable de cadena ligera y un polinucleótido que codifica un dominio variable de cadena pesada de AM_L14/AM_H14 (SEQ ID n.º 93/SEQ ID n.º 67);

Otra realización incluye:

- 45 a. de la cadena ligera del anticuerpo AM-14, un polinucleótido que codifica la CDR1 de SEQ ID n.º 384, un polinucleótido que codifica la CDR2 de SEQ ID n.º 385, un polinucleótido que codifica la CDR3 de SEQ ID n.º 386, y de la cadena pesada del anticuerpo AM-14, un polinucleótido que codifica la CDR1 de SEQ ID n.º 305, un polinucleótido que codifica la CDR2 de SEQ ID n.º 306, un polinucleótido que codifica la CDR3 de SEQ ID n.º 307;

Otra realización más de la invención incluye: un plásmido, que comprende dicho polinucleótido de la invención. Dicho plásmido puede ser un vector de expresión.

Otra realización más incluye: una célula aislada, que comprende el vector de expresión de la invención.

La célula aislada se selecciona del grupo que consiste en: a, una célula procariota; b, una célula eucariota; c, una célula de mamífero; d, una célula de insecto; y e, una célula CHO. Otra realización más incluye: un procedimiento para fabricar un anticuerpo de la invención que se fija específicamente al receptor A de la IL-17, que comprende
 5 incubar dicha célula aislada de la invención en las condiciones que le permiten expresar dicho anticuerpo. Dicho anticuerpo se puede seleccionar del grupo que consiste en: a, un anticuerpo humanizado; b, un anticuerpo quimérico; c, un anticuerpo recombinante; d, un anticuerpo de cadena única; e, un dianticuerpo; f, un trianticuerpo; g, un tetranticuerpo; h, un fragmento Fab; i, un fragmento F(ab')₂; j, un anticuerpo de IgD; k, un anticuerpo de IgE; l, un anticuerpo de IgM; m, un anticuerpo de IgG1; n, un anticuerpo de IgG2; o, un anticuerpo de IgG3; y p, un anticuerpo
 10 de IgG4.

Una realización de la invención incluye un polinucleótido que codifica dicho anticuerpo de la invención y en donde dicho anticuerpo es:

- a) un anticuerpo que consiste en una secuencia de cadena pesada de SEQ ID n.º 427 y una secuencia de cadena ligera de SEQ ID n.º 429;
- 15 b) un anticuerpo que comprende una secuencia de cadena pesada de SEQ ID n.º 427 y una secuencia de cadena ligera de SEQ ID n.º 429;
- c) un anticuerpo o un fragmento del mismo que se fija al receptor A de la IL-17 que comprende una secuencia de cadena pesada de SEQ ID n.º 427 y una secuencia de cadena ligera de SEQ ID n.º 429;
- 20 d) un anticuerpo o un fragmento del mismo que se fija al receptor A de la IL-17 que comprende una secuencia de región variable de cadena ligera de SEQ ID n.º 40 y una secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID n.º 14;
- e) un anticuerpo o un fragmento del mismo que se fija al receptor A de la IL-17 que comprende una CDR1 de cadena pesada de SEQ ID n.º 146, una CDR2 de cadena pesada de SEQ ID n.º 147, una CDR3 de cadena pesada de SEQ ID n.º 148, una CDR1 de cadena ligera de SEQ ID n.º 224, una CDR2 de cadena ligera de SEQ ID n.º 225 y una CDR3 de cadena ligera de SEQ ID n.º 226, y
- 25

Otra realización más incluye el polinucleótido de la realización anterior, en donde dicho anticuerpo está codificado por un polinucleótido seleccionado del grupo que consiste en:

- a) una secuencia polinucleotídica que codifica una cadena pesada que consiste en la SEQ ID n.º 426 y una secuencia polinucleotídica que codifica una cadena ligera que consiste en la SEQ ID n.º 428;
- 30 b) una secuencia polinucleotídica que codifica una cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 426 y una secuencia polinucleotídica que codifica una cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 428;
- c) secuencia polinucleotídica que codifica una cadena pesada o un fragmento de la misma que se fija al receptor A de la IL-17 que comprende la SEQ ID n.º 426 y secuencia polinucleotídica que codifica una cadena ligera o un fragmento de la misma que se fija al receptor A de la IL-17 que comprende la SEQ ID n.º 428;
- 35 d) secuencia polinucleotídica que codifica una región variable de cadena pesada o un fragmento de la misma que se fija al receptor A de IL-17 que comprende la SEQ ID n.º 67 y secuencia polinucleotídica que codifica una región variable de cadena ligera o un fragmento de la misma que se fija al receptor A de IL-17 que comprende la SEQ ID n.º 93;
- 40 e) de cadena ligera, un polinucleótido que codifica la CDR1 que comprende la SEQ ID n.º 384, un polinucleótido que codifica la CDR2 que comprende la SEQ ID n.º 385, un polinucleótido que codifica la CDR3 que codifica la SEQ ID n.º 386, y de cadena pesada, un polinucleótido que codifica la CDR1 que comprende la SEQ ID n.º 305, un polinucleótido que codifica la CDR2 que comprende la SEQ ID n.º 306, un polinucleótido que codifica la CDR3 que comprende la SEQ ID n.º 307; y

45 El plásmido de la invención puede incluir el polinucleótido de cualquier realización. La célula aislada de la invención incluye un vector de expresión que comprende el polinucleótido de cualquier realización. La célula puede ser una célula CHO. También se incluye en la invención un anticuerpo aislado, que comprende un anticuerpo producido por la célula CHO de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por una secuencia que comprende la SEQ ID n.º 426 y una cadena ligera codificada por una secuencia que
 50 comprende la SEQ ID n.º 428.

Las secuencias de nucleótidos que corresponden a las secuencias de aminoácidos descritas en la presente memoria, para ser utilizadas como sondas o cebadores para el aislamiento de ácidos nucleicos o como secuencias problema para búsquedas en las bases de datos, se pueden obtener mediante la «retrotraducción» de las secuencias aminoacídicas, o mediante la identificación de regiones de identidad de aminoácidos con polipéptidos

- para los cuales se ha identificado la secuencia de ADN codificante. El procedimiento bien conocido de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se puede emplear para aislar y amplificar una secuencia de ADN que codifica proteínas de fijación al antígeno IL-17RA o una combinación deseada de fragmentos polipeptídicos de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA. Los oligonucleótidos que definen los extremos deseados de la combinación de fragmentos de ADN se emplean como cebadores en 5' y en 3'. Los oligonucleótidos pueden contener adicionalmente sitios de reconocimiento para endonucleasas de restricción que facilitan la inserción de la combinación amplificada de fragmentos de ADN en un vector de expresión. Las técnicas de PCR se describen en Saiki et al., *Science* 239: 487 (1988); *Recombinant DNA Methodology*, Wu et al., eds., Academic Press, Inc., San Diego (1989), págs. 189-196; y *PCR Protocols: A guide to Methods and Applications*, Innis et al., eds., Academic Press, Inc. (1990).
- 10 Las moléculas de ácido nucleico de la invención incluyen ADN y ARN en forma monocatenaria y bicatenaria, así como las correspondientes secuencias complementarias. El ADN incluye, por ejemplo, ADNc, ADN genómico, ADN sintetizado químicamente, ADN amplificado por PCR y sus combinaciones. Las moléculas de ácido nucleico de la invención incluyen genes o moléculas de ADNc de longitud completa, así como una combinación de fragmentos de los mismos. Los ácidos nucleicos de la invención proceden preferiblemente de fuentes humanas, pero la invención incluye también los procedentes de especies no humanas.

Un «ácido nucleico aislado» es un ácido nucleico que se ha separado de las secuencias genéticas adyacentes presentes en el genoma del organismo del cual se aisló el ácido nucleico, en el caso de los ácidos nucleicos aislados de fuentes naturales. En el caso de los ácidos nucleicos sintetizados enzimáticamente a partir de un modelo o químicamente, tales como los productos de PCR, las moléculas del ADNc o los oligonucleótidos, por ejemplo, se ha de saber que los ácidos nucleicos que son el resultado de tales procedimientos son ácidos nucleicos aislados. Una molécula de ácido nucleico aislado se refiere a una molécula de ácido nucleico en forma de un fragmento separado o como un componente de una construcción de ácido nucleico más grande. Los ácidos nucleicos están sustancialmente libres de material endógeno contaminante. La molécula de ácido nucleico se ha modificado preferiblemente a partir de ADN o ARN aislado al menos una vez en forma sustancialmente pura y en una cantidad o concentración que permite la identificación, la manipulación y la recuperación de sus secuencias nucleotídicas componentes mediante procedimientos bioquímicos estándares (tales como los descritos en Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2.^a ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989)). Preferiblemente, tales secuencias se dan a conocer y/o se construyen en forma de un marco abierto de lectura ininterrumpido por secuencias no traducidas internas o intrones, que típicamente están presentes en los genes eucariotas. Las secuencias de ADN sin traducir pueden estar presentes en 5' o en 3' de un marco abierto de lectura, donde el mismo no interfiere con la manipulación ni la expresión de la región codificante.

En la presente memoria se describen ácidos nucleicos que se hibridan en condiciones moderadamente rigurosas, y más preferiblemente en condiciones muy rigurosas, a los ácidos nucleicos que codifican proteínas de fijación al antígeno IL-17RA. Los parámetros básicos que afectan a la elección de las condiciones de hibridación y la guía para concebir las condiciones adecuadas se presentan en Sambrook, Fritsch y Maniatis (1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., capítulos 9 y 11; y *Current Protocols in Molecular Biology*, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., apartados 2.10 y 6.3-6.4), y los pueden determinar con facilidad los expertos en la técnica basándose en, por ejemplo, la longitud y/o la composición de bases del ADN. Una manera de conseguir las condiciones moderadamente rigurosas implica el uso de una solución de prelavado que contiene SSC a 5X, SDS al 0,5%, EDTA a 1,0 mM (pH 8,0), tampón de hibridación con formamida aproximadamente al 50%, SSC a 6X y una temperatura de hibridación de aproximadamente 55 °C (u otras soluciones de hibridación similares, tal como una que contiene formamida aproximadamente al 50%, con una temperatura de hibridación de aproximadamente 42 °C) y las condiciones de lavado a aproximadamente 60 °C, en SSC a 0,5X y SDS al 0,1%. Por lo general, las condiciones muy rigurosas se definen como condiciones de hibridación al igual que más arriba, pero con lavados a aproximadamente 68 °C con SSC a 0,2X y SDS al 0,1%. El SSPE (SSPE a 1X es NaCl a 0,15 M, Na₂HPO₄ a 10 mM y EDTA a 1,25 mM, pH 7,4) puede sustituir al SSC (SSC a 1X es NaCl a 0,15 M y citrato de sodio a 15 mM) en los tampones de lavado e hibridación; los lavados se realizan durante 15 minutos después de terminar la hibridación. Se debe saber que la temperatura de lavado y la concentración de las sales de lavado se pueden ajustar como sea necesario para conseguir un grado deseado de rigor al aplicar los principios básicos que gobiernan las reacciones de hibridación y la estabilidad de la doble hélice, como saben los expertos en la técnica y se describe además a continuación (véase, p. ej., Sambrook et al., 1989). Cuando se hibrida un ácido nucleico a un ácido nucleico diana de secuencia desconocida, se asume que la longitud del híbrido es la del ácido nucleico que se hibrida. Cuando los ácidos nucleicos de secuencia conocida se hibridan, la longitud del híbrido se puede determinar con el alineamiento de las secuencias de los ácidos nucleicos y la identificación de la región o regiones de complementariedad de secuencia óptima. La temperatura de hibridación para los híbridos que se prevé que serán de menos de 50 pares de bases de longitud debe ser de 5 a 10 °C menos que la temperatura de fusión (T_m) del híbrido, en donde la T_m se determina de acuerdo con las ecuaciones que vienen a continuación. Para los híbridos de menos de 18 pares de bases de longitud, T_m (°C) = 2(n.º de bases A + T) + 4(n.º de bases G + C). Para los híbridos por encima de 18 pares de bases de longitud, T_m (°C) = 81,5 + 16,6 (log₁₀ [Na⁺]) + 0,41 (% de G + C) - (600/N), donde N es el número de bases del híbrido y [Na⁺] es la concentración de los iones de sodio en el tampón de hibridación ([Na⁺] para el SSC a 1X = 0,165 M). Preferiblemente, cada ácido nucleico que se hibrida tiene una longitud que es al menos de 15 nucleótidos (o más, preferiblemente al menos 18 nucleótidos, o al menos 20 nucleótidos, o al menos 25 nucleótidos, o al menos 30 nucleótidos, o al menos 40 nucleótidos, o lo más

preferiblemente al menos 50 nucleótidos) o al menos el 25% (más preferiblemente al menos el 50%, o al menos el 60% o al menos el 70% y lo más preferiblemente al menos el 80%) de la longitud del ácido nucleico al cual se hibrida, y tiene una identidad de secuencia de al menos el 60% (más preferiblemente al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 81%, al menos el 82%, al menos el 83%, al menos el 84%, al menos el 85%, al menos el 86%, al menos el 87%, al menos el 88%, al menos el 89%, al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98% o al menos el 99%, y lo más preferiblemente al menos el 99,5%) con el ácido nucleico con el cual se hibrida, en donde la identidad de secuencia se determina al comparar las secuencias de los ácidos nucleicos que se hibridan cuando se alinean de tal modo que se eleva al máximo el solapamiento y la identidad al mismo tiempo que se disminuye al mínimo los huecos en las secuencias, como se describe con más detalle más arriba.

Las variantes se preparan habitualmente mediante mutagénesis específica de sitio de los nucleótidos del ADN que codifica la proteína de fijación a antígeno, mediante el uso de casete o de la mutagénesis por PCR u otros métodos bien conocidos en la técnica para producir el ADN que codifica la variante, y a partir de esto expresar el ADN recombinante en el cultivo celular como se describe en la presente memoria. Sin embargo, los fragmentos de la proteína de fijación a antígeno que comprenden las CDR variantes que tienen hasta aproximadamente 100-150 restos se pueden preparar mediante la síntesis *in vitro* con las técnicas establecidas. Las variantes muestran típicamente la misma actividad biológica cualitativa que el análogo natural, p. ej., la fijación al IL-17RA y la inhibición de la señalización, aunque también se pueden seleccionar variantes que tienen características modificadas como se describirá con más detalle a más adelante.

Como apreciarán los expertos en la técnica, debido a la degeneración del código genético, se puede fabricar un número muy grande de ácidos nucleicos, todos los cuales codifican las CDR (y las cadenas ligera y pesada u otros componentes de la proteína de fijación a antígeno) de la presente invención. Así pues, tras haber identificado una secuencia de aminoácidos concreta, los expertos en la técnica podrían fabricar cualquier número de ácidos nucleicos diferentes, pues basta modificar la secuencia de uno o más codones de un modo que no cambie la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada.

La presente invención también da a conocer sistemas de expresión y construcciones en forma de plásmidos, vectores de expresión, casetes de expresión o transcripción que comprenden al menos un polinucleótido de los anteriores. Además, la invención da a conocer células hospedadoras que comprenden tales sistemas de expresión o construcciones.

Típicamente, los vectores de expresión utilizados en cualquiera de las células hospedadoras contendrán secuencias para el mantenimiento del plásmido y para la clonación y la expresión de las secuencias nucleotídicas exógenas. Tales secuencias, denominadas en conjunto «secuencias flanqueantes», en algunas realizaciones incluirán típicamente una o varias de las siguientes secuencias nucleotídicas: un promotor, una o más secuencias potenciadoras, un origen de replicación, una secuencia de terminación de la transcripción, una secuencia de intrones completa que contiene un sitio de ajuste donante y otro aceptor, una secuencia que codifica una secuencia líder para la secreción polipeptídica, un sitio de fijación al ribosoma, una secuencia de poliadenilación, una región policonectora para insertar el ácido nucleico que codifica el polipéptido a expresar, y un elemento marcador de selección. Cada una de estas secuencias se explica más adelante.

Opcionalmente, el vector puede contener una secuencia que codifica una «etiqueta», a saber, una molécula oligonucleotídica localizada en el extremo 5' o 3' de la secuencia codificante de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA; la secuencia oligonucleotídica codifica una poliHis (tal como hexaHis), u otra «etiqueta» tal como FLAG, HA (hemaglutinina del virus de la gripe) o *myc*, para las cuales se dispone de anticuerpos en el mercado. Esta etiqueta está típicamente fusionada al polipéptido cuando se expresa el polipéptido, y sirve de medio para la purificación por afinidad, o la detección, de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA a partir de la célula hospedadora. La purificación por afinidad se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante cromatografía en columna con anticuerpos contra la etiqueta como matriz de afinidad. Opcionalmente, la etiqueta se puede retirar posteriormente de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA purificada por diferentes medios, tales como con determinadas peptidasas para que la escindan.

Las secuencias flanqueantes pueden ser homólogas (a saber, de la misma especie y/o cepa que la célula hospedadora), heterólogas (a saber, de una especie diferente de la especie o cepa de la célula hospedadora), híbridas (a saber, una combinación de secuencias flanqueantes con más de un origen), sintéticas o nativas. Como tal, el origen de una secuencia flanqueante puede ser cualquier organismo procarionta o eucariota, cualquier organismo vertebrado o invertebrado, o cualquier planta, siempre y cuando la secuencia flanqueante sea funcional en la maquinaria de la célula hospedadora, y se pueda activar con dicha maquinaria.

Las secuencias flanqueantes útiles en los vectores de esta invención se pueden obtener mediante cualquiera de los muchos procedimientos bien conocidos en la técnica. Típicamente, las secuencias flanqueantes útiles de la presente memoria se habrán identificado previamente mediante el mapeo y/o mediante digestión con endonucleasas de restricción y, de esta forma, se puede aislar del tejido adecuado con las endonucleasas de restricción adecuadas. En algunos casos, se puede conocer la secuencia nucleotídica completa de una secuencia flanqueante. Aquí, la secuencia flanqueante se puede sintetizar con los procedimientos descritos en la presente memoria para la síntesis

o clonación de ácidos nucleicos.

Tanto si se conoce toda o sólo una parte de la secuencia flanqueante, se puede obtener por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o por cribado de una genoteca con una sonda adecuada, tal como un oligonucleótido y/o un fragmento de secuencia flanqueante de la misma especie o de una especie diferente. Cuando no se conoce la secuencia flanqueante, un fragmento de ADN que contiene una secuencia flanqueante se puede aislar a partir de un trozo de ADN más grande que puede contener, por ejemplo, una secuencia codificante o incluso uno o varios genes más. El aislamiento se puede realizar mediante la digestión con endonucleasas de restricción para producir el fragmento de ADN adecuado seguido del aislamiento por purificación en gel de agarosa, cromatografía en columna de Qiagen® (Chatsworth, CA) y otros métodos conocidos por el experto en la técnica. La selección de las enzimas adecuadas para realizar este propósito le resultará fácil de entender al experto en la técnica.

Un origen de replicación es típicamente una parte de los vectores de expresión procariotas comprados en el mercado y el origen ayuda a la amplificación del vector en una célula hospedadora. Si el vector elegido no contiene un sitio para el origen de replicación, se puede sintetizar químicamente basándose en una secuencia conocida y ligarlo al vector. Por ejemplo, el origen de replicación del plásmido pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA) es adecuado para la mayoría de las bacterias gramnegativas y muchos orígenes víricos (p. ej., de SV40, de polioma, de adenovirus, de virus de la estomatitis vesicular (VSV) o de papilomavirus tales como el HPV o el BPV) son útiles como vectores de clonación para las células de mamífero. Por lo general, el componente del origen de replicación no se necesita para los vectores de expresión de mamíferos (por ejemplo, el origen del SV40 a menudo se utiliza sólo porque también contiene el promotor temprano del virus).

Una secuencia de terminación de la transcripción típicamente se localiza en 3' del extremo de una región codificante polipeptídica y sirve para terminar la transcripción. Lo normal es que una secuencia de terminación de la transcripción en las células procariotas sea un fragmento rico en G-C seguido de una secuencia de poli-T. Aunque la secuencia se clone con facilidad a partir de una genoteca o incluso se puede comprar en el mercado como parte de un vector, también se puede sintetizar con facilidad mediante los procedimientos para la síntesis de ácidos nucleicos, tales como los descritos en la presente memoria.

Un gen marcador de selección codifica una proteína necesaria para la supervivencia y el crecimiento de una célula hospedadora que crece en un medio de cultivo selectivo. Los genes marcadores de selección típicos codifican proteínas que (a) confieren resistencia a los antibióticos u otras toxinas, p. ej., ampicilina, tetraciclina o kanamicina para las células hospedadoras procariotas; (b) complementan deficiencias auxótrofas de la célula; o (c) suministran nutrientes críticos que no están disponibles en los medios definidos o complejos. Los marcadores de selección específicos son el gen de resistencia a la kanamicina, el gen de resistencia a la ampicilina y el gen de resistencia a la tetraciclina. Ventajosamente, el gen de resistencia a la neomicina también se puede utilizar para la selección en las células hospedadoras procariotas y eucariotas.

Se pueden utilizar otros genes de selección para amplificar el gen que se expresará. La amplificación es el procedimiento por el cual los genes que se necesitan para que se sintetice una proteína crítica para el crecimiento o la supervivencia celular se reiteran en tándem dentro de los cromosomas de generaciones sucesivas de células recombinantes. Los ejemplos de marcadores de selección adecuados para las células de mamífero incluyen los genes de la dihidrofolato reductasa (DHFR) y de la timidina cinasa sin promotor. Los transformantes de las células de mamífero se colocan bajo presión selectiva, en donde sólo los transformantes tienen la adaptación única para sobrevivir en virtud del gen de selección presente en el vector. Se impone la presión de selección al cultivar las células transformadas en las condiciones en las que la concentración del agente de selección en el medio se incrementa sucesivamente, lo que conduce a la amplificación del gen de selección y del ADN que codifica otro gen, tal como un anticuerpo que es una proteína de fijación a antígeno que se fija al polipéptido del IL-17RA. Como resultado, a partir del ADN amplificado se sintetizan cantidades crecientes de un polipéptido, tal como la proteína de fijación al antígeno IL-17RA.

Se suele necesitar un sitio de fijación al ribosoma para iniciar la traducción del ARNm y se caracteriza por tener una secuencia de Shine-Dalgarno (procariotas) o una secuencia de Kozak (eucariotas). El elemento se localiza típicamente en 3' del promotor y en 5' de la secuencia codificante del polipéptido a expresar.

En algunos casos, tales como cuando se desea la glucosilación en un sistema de expresión de la célula hospedadora eucariota, se puede manipular las diferentes pre- o prosequencias para mejorar la glucosilación o el rendimiento. Por ejemplo, se puede alterar el sitio de escisión de la peptidasa de un péptido señal concreto o añadir prosequencias, que también pueden afectar a la glucosilación. El producto proteico final puede tener, en la posición -1 (respecto al primer aminoácido de la proteína madura) uno o más aminoácidos adicionales nuevos para la expresión, que pueden no haberse retirado totalmente. Por ejemplo, el producto proteico final puede llevar unido al extremo amino uno o dos restos aminoacídicos hallados en el sitio de escisión de la peptidasa. Otra alternativa es usar algunos sitios de escisión enzimática que pueden dar lugar a una forma ligeramente truncada del polipéptido deseado, si la enzima corta en tal zona dentro del polipéptido maduro.

Los vectores de expresión y de clonación de la invención contendrán típicamente un promotor que es reconocido por el organismo hospedador y que está operativamente unido a la molécula que codifica la proteína de fijación al

antígeno IL-17RA. Los promotores son secuencias que no se transcriben y que se localizan delante (a saber, en 5') del codón de inicio de un gen estructural (por lo general, a menos de aproximadamente 100 a 1000 pb), y que controlan la transcripción del gen estructural. Los promotores se agrupan convencionalmente en una de estas dos clases: promotores inducibles y promotores constitutivos. Los promotores inducibles inician niveles crecientes de la transcripción a partir del ADN bajo su control en respuesta a algún cambio en las condiciones de cultivo, tal como la presencia o la ausencia de un nutriente o un cambio de temperatura. Los promotores constitutivos, por otra parte, transcriben de manera uniforme el gen al que están unidos operativamente, es decir, con poco o ningún control sobre la expresión génica. Se conoce bien un gran número de promotores reconocidos por muchas posibles células hospedadoras. Un promotor adecuado está operativamente unido al ADN que codifica la cadena pesada o la cadena ligera que comprende una proteína de fijación al antígeno IL-17RA de la invención al retirar el promotor desde el ADN original mediante la digestión con enzimas de restricción e introducir en el vector la secuencia promotora deseada.

También se conocen bien en la técnica los promotores adecuados para ser usados con levaduras hospedadoras. Los potenciadores de levadura se utilizan ventajosamente con los promotores de levadura. Se conocen bien los promotores adecuados para ser usados con células hospedadoras de mamífero e incluyen, pero sin limitarse a ellos, los obtenidos de los genomas víricos, tales como el virus del polio, virus de la difterovirus, adenovirus (tal como al adenovirus 2), virus del papiloma bovino, virus del sarcoma aviar, citomegalovirus, retrovirus, virus de la hepatitis B y más preferiblemente el virus 40 del simio (SV40). Otros promotores de mamífero adecuados incluyen los promotores de mamíferos heterólogos, por ejemplo, promotores de choque térmico y el promotor de la actina.

Otros promotores que pueden ser de interés incluyen, pero sin limitarse a ellos: promotor temprano de SV40 (Benoit y Chambon, 1981, *Nature* 290: 304-310); promotor del CMV (Thorsen et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 659-663); el promotor contenido en la repetición terminal larga en 3' del virus del sarcoma de Rous (Yamamoto et al., 1980, *Cell* 22: 787-797); promotor de la timidina cinasa de herpes (Wagner et al., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78: 1444-1445); promotor y secuencias reguladoras del gen de la metalotionina (Prinster et al., 1982, *Nature* 296: 39-42); y promotores procariotas tales como el promotor de la β -lactamasa (Villa-Kamaroff et al., 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75: 3727-3731); o el promotor de *tac* (DeBoer et al., 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 21-25). También son de interés las siguientes regiones de control transcripcional de animales, que muestran especificidad de tejido y que se han utilizado en los animales transgénicos: la región de control del gen I de la elastasa que es activa en las células acinares pancreáticas (Swift et al., 1984, *Cell* 38: 639-646; Ornitz et al., 1986, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 50: 399-409; MacDonald, 1987, *Hepatology* 7: 425-515); la región de control del gen de la insulina que está activa en las células β pancreáticas (Hanahan, 1985, *Nature* 315: 115-122); la región de control del gen de la inmunoglobulina que está activa en los linfocitos (Grosschedl et al., 1984, *Cell* 38: 647-658; Adames et al., 1985, *Nature* 318: 533-538; Alexander et al., 1987, *Mol. Cell. Biol.* 7: 1436-1444); la región de control del virus del tumor de mama de ratón que está activo en las células testiculares y de mama, linfocitos y mastocitos (Leder et al., 1986, *Cell* 45: 485-495); la región de control del gen de la albúmina que está activo en el hígado (Pinkert et al., 1987, *Genes and Devel.* 1: 268-276); la región de control del gen de la α -feto-proteína que está activado en el hígado (Krumlauf et al., *Mol. Cell. Biol.* 5: 1639-1648; Hammer et al., 1987, *Science* 253: 53-58); la región de control del gen de la antitripsina $\alpha 1$ que está activo en el hígado (Kelsey et al., 1987, *Genes and Devel.* 1: 161: 171); la región de control del gen de la globina β que está activo en las células mieloides (Mogam et al., 1985, *Nature*, 315: 338-340; Kollias et al., 1986, *Cell* 46: 89-94); la región de control del gen de la proteína básica de la mielina que está activo en los oligodendrocitos del cerebro (Readhead et al., 1987, *Cell* 48: 703-712); la región de control del gen de la cadena ligera 2 de la miosina que está activo en el músculo esquelético (Sani, 1985, *Nature* 314: 283-286); y la región de control del gen de la gonadoliberina que está activo en el hipotálamo (Mason et al., 1986, *Science* 234: 1372-1378).

En el vector se puede insertar una secuencia potenciadora para incrementar en los eucariotas superiores la transcripción del ADN que codifica la cadena ligera o la cadena pesada que comprende una proteína de fijación al antígeno IL-17RA de la invención. Los potenciadores son elementos que actúan en *cis* del ADN, normalmente de aproximadamente 10 a 300 pb de longitud, que actúan sobre el promotor para incrementar la transcripción. Los potenciadores son relativamente independientes en cuanto a la orientación y a la posición, al haberse localizado tanto en 5' como en 3' de la unidad de transcripción. Se conocen varias secuencias potenciadoras de genes de mamífero (p. ej., globina, elastasa, albúmina, α -feto-proteína e insulina). Sin embargo, lo típico es utilizar un potenciador de un virus. El potenciador del SV40, el potenciador del promotor temprano del citomegalovirus, el potenciador del polio y los potenciadores del adenovirus que se conocen en la técnica son elementos potenciadores de ejemplo para la activación de los promotores eucariotas. Aunque un potenciador se puede posicionar en el vector bien en 5' o bien en 3' de una secuencia codificante, se coloca típicamente en un sitio en 5' del promotor. Una secuencia que codifica una secuencia señal nativa o heteróloga (secuencia líder o péptido señal) se puede incorporar en un vector de expresión para favorecer la secreción extracelular del anticuerpo. La elección del péptido señal o líder depende del tipo de células hospedadoras en las que el anticuerpo se ha de producir, y una secuencia señal heteróloga puede reemplazar la secuencia señal nativa. Los ejemplos de péptidos señal que son funcionales en las células hospedadoras de mamíferos incluyen los siguientes: la secuencia señal para la interleucina 7 (IL-7) descrita en la patente de los EE. UU. n.º 4.965.195; la secuencia señal para el receptor de la interleucina 2 descrita en Cosman et al., 1984, *Nature*, 312: 768; el péptido señal del receptor de la interleucina 4 descrito en la patente europea n.º EP 0 367 566; el péptido señal del receptor de tipo I de la interleucina 1 descrito

en la patente de los EE. UU. n.º 4.968.607; el péptido señal del receptor de tipo II de la interleucina 1 descrito en la patente europea n.º EP 0 460 846.

Los vectores de la expresión de la invención se podrían construir a partir de un vector de partida, tal como un vector disponible en el mercado. Tales vectores pueden o no contener todas las secuencias flanqueantes deseadas.

- 5 Cuando una o más de las secuencias flanqueantes descritas en la presente memoria ya no están presentes en el vector, se pueden obtener individualmente y ligarlas al vector. El experto en la técnica conoce bien los procedimientos utilizados para obtener cada una de las secuencias flanqueantes.

- Después de haber construido el vector y de haberle insertado en el sitio adecuado del vector una molécula de ácido nucleico que codifica una cadena ligera, una cadena pesada, o una cadena ligera y una cadena pesada que comprende una secuencia de fijación al antígeno IL-17RA, el vector completado se puede insertar en una célula hospedadora adecuada para la amplificación y/o expresión del polipéptido. La transformación de un vector de expresión para una proteína de fijación al antígeno IL-17RA en una célula hospedadora seleccionada se puede realizar mediante los procedimientos bien conocidos que incluyen la transfección, la infección, la coprecipitación con fosfato de calcio, la electroporación, la microinyección, la lipofección, la transfección mediada por DEAE-dextrano u otras técnicas conocidas. El procedimiento seleccionado dependerá en parte del tipo de célula hospedadora a utilizar. Estos procedimientos y otros procedimientos adecuados los conoce bien el experto en la técnica y se presentan en, por ejemplo, Sambrook et al., 2001, véase más arriba.

- Una célula hospedadora, cuando se cultiva en las condiciones adecuadas, sintetiza una proteína de fijación al antígeno IL-17RA que posteriormente se puede recoger del medio de cultivo (si la célula hospedadora la secreta al medio) o directamente de la célula hospedadora que lo produce (si no se secreta). La selección de una célula hospedadora adecuada dependerá de distintos factores, tales como los niveles de expresión deseados, las modificaciones de polipéptidos que son deseables o necesarias para la actividad (tales como la glucosilación o la fosforilación) y que se pliegan con facilidad en una molécula biológicamente activa. Una célula hospedadora puede ser eucariota o procariota.

- 25 Se conocen bien en la técnica las líneas celulares de mamífero disponibles como hospedadoras para la expresión e incluyen, pero sin limitarse a ellas, líneas celulares inmortalizadas disponibles de la American Type Culture Collection (ATCC), y cualquier línea celular utilizada en el sistema de expresión conocido en la técnica se puede utilizar para fabricar polipéptidos recombinantes de la invención. En general, las células hospedadoras se transforman con un vector de expresión recombinante que comprende ADN que codifica un polipéptido del anticuerpo anti-IL-17RA deseado. Entre las células hospedadoras que se pueden emplear están las procariotas, la levadura o células eucariotas superiores. Los procariotas incluyen organismos gramnegativos o grampositivos, por ejemplo, *E. coli* o bacilos. Las células eucariotas superiores incluyen células de insectos y líneas celulares establecidas de origen mamífero. Los ejemplos de líneas celulares hospedadoras adecuadas de mamífero incluyen la línea COS-7 de células de riñón de mono (ATCC CRL 1651) (Gluzman et al., 1981, *Cell* 23: 175), células L, células 293, células C127, células 3T3 (ATCC CCL 163), células de ovario de hámster chino (CHO) o sus derivados, tales como CHO de Veggie y las líneas celulares relacionadas que crecen en un medio sin suero (Rasmussen et al., 1998, *Cytotechnology* 28: 31), células HeLa, líneas celulares BHK (ATCC CRL 10) y la línea celular CV1/EBNA procedente de la línea de células de riñón del mono verde africano CV1 (ATCC CCL 70) como se describe en McMahan et al., 1991, *EMBO J.* 10: 2821, células de riñón embrionario humano, tales como las células 293, 293 EBNA o MSR 293, las células A431 epidérmicas humanas, las células Colo205 humanas, otras líneas celulares de primates transformadas, células diploides normales, cepas celulares procedentes del cultivo *in vitro* de tejido primario, explantes primarios, HL-60, U937, células HaK o Jurkat. Opcionalmente, las líneas celulares de mamífero tales como HepG2/3B, KB, NIH 3T3 o S49, por ejemplo, se pueden utilizar para la expresión del polipéptido cuando es deseable utilizar el polipéptido en diferentes ensayos de transducción de la señal o de indicadores. Otra alternativa sería que se sintetizara el polipéptido en los eucariotas inferiores, tales como la levadura, o en los procariotas tales como las bacterias. Las levaduras adecuadas incluyen *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, cepas de *Kluyveromyces*, *Candida* o cualquier cepa de levadura capaz de expresar los polipéptidos heterólogos. Las cepas bacterianas adecuadas incluyen *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* o cualquier cepa bacteriana capaz de expresar los polipéptidos heterólogos. Si el polipéptido se sintetiza en la levadura o en las bacterias, podría ser deseable modificar el polipéptido producido en ellas, por ejemplo, mediante fosforilación o glucosilación de los sitios adecuados, para obtener el polipéptido funcional. Tales añadidos covalentes se pueden realizar con los procedimientos químicos o enzimáticos conocidos. El polipéptido también se puede producir operativamente al unir el ácido nucleico aislado de la invención a las secuencias de control adecuadas en uno o más vectores de expresión de insecto y emplear un sistema de expresión de insecto. Los materiales y los procedimientos para los sistemas de expresión en baculovirus/células de insecto están disponibles en el mercado en forma de kit de, p. ej., Invitrogen, San Diego, EE. UU. (el kit MaxBac®) y tales procedimientos se conocen bien en la técnica, como se describe en Summers y Smith, *Texas Agricultural Experiment Station Bulletin* n.º 1555 (1987), y Luckow y Summers, *Bio/Technology* 6: 47 (1988). Los sistemas de traducción acelulares también se podrían emplear para producir polipéptidos que utilizan los ARN procedentes de construcciones de ácido nucleico descritos en la presente memoria. Los vectores de clonación y expresión adecuados para el uso con células hospedadoras bacterianas, fúngicas, de levadura y de mamíferos se describen en Pouwels et al. (*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, Elsevier, Nueva York, 1985). Una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico aislado de la invención, preferiblemente unido operativamente a al menos una

secuencia de control de la expresión, es una «célula hospedadora recombinante».

- En algunas realizaciones, las líneas celulares se pueden seleccionar mediante la determinación de qué líneas celulares tienen niveles de expresión altos y producen constitutivamente proteínas de fijación a antígeno con propiedades de fijación al IL-17RA. En otra realización se puede seleccionar una línea celular de la línea de linfocitos B que no fabrica su propio anticuerpo, pero que tiene capacidad para fabricar y secretar un anticuerpo heterólogo.

Identificación de los dominios del IL-17RA humano a los que se unen los anticuerpos neutralizantes

- Los ejemplos 14 a 17 describen diferentes estudios que esclarecen los dominios del IL-17RA humano que lo neutralizan al unirse los Acm contra el IL-17RA. Estos dominios se denominan determinantes neutralizantes. Un determinante neutralizante es un tramo contiguo de IL-17RA que, cuando se muta, afecta negativamente a la fijación de al menos uno de los anticuerpos neutralizantes descritos en la presente memoria. Un determinante neutralizante comprende al menos un epítipo. Un determinante neutralizante puede tener características estructurales primarias, secundarias, terciarias y/o cuaternarias. Un anticuerpo neutralizante es cualquiera de los anticuerpos descritos en la presente memoria que se fija específicamente al IL-17RA humano e inhibe la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F y por ende inhibe la señalización y/o actividad biológica de IL-17RA. Los ejemplos de los anticuerpos neutralizantes incluyen los anticuerpos que comprenden AM_L1/AM_H1 (SEQ ID n.º 27/SEQ ID n.º 1), AM_L2/AM_H2 (SEQ ID n.º 28/SEQ ID n.º 2), AM_L3/AM_H3 (SEQ ID n.º 29/SEQ ID n.º 3), AM_L4/AM_H4 (SEQ ID n.º 30/SEQ ID n.º 4), AM_L5/AM_H5 (SEQ ID n.º 31/SEQ ID n.º 5), AM_L6/AM_H6 (SEQ ID n.º 32/SEQ ID n.º 6), AM_L7/AM_H7 (SEQ ID n.º 33/SEQ ID n.º 7), AM_L8/AM_H8 (SEQ ID n.º 34/SEQ ID n.º 8), AM_L9/AM_H9 (SEQ ID n.º 35/SEQ ID n.º 9), AM_L10/AM_H10 (SEQ ID n.º 36/SEQ ID n.º 10), AM_L11/AM_H11 (SEQ ID n.º 37/SEQ ID n.º 11), AM_L12/AM_H12 (SEQ ID n.º 38/SEQ ID n.º 12), AM_L13/AM_H13 (SEQ ID n.º 39/SEQ ID n.º 13), AM_L14/AM_H14 (SEQ ID n.º 40/SEQ ID n.º 14), AM_L15/AM_H15 (SEQ ID n.º 41/SEQ ID n.º 15), AM_L16/AM_H16 (SEQ ID n.º 42/SEQ ID n.º 16), AM_L17/AM_H17 (SEQ ID n.º 43/SEQ ID n.º 17), AM_L18/AM_H18 (SEQ ID n.º 44/SEQ ID n.º 18), AM_L19/AM_H19 (SEQ ID n.º 45/SEQ ID n.º 19), AM_L20/AM_H20 (SEQ ID n.º 46/SEQ ID n.º 20), AM_L21/AM_H21 (SEQ ID n.º 47/SEQ ID n.º 21), AM_L22/AM_H22 (SEQ ID n.º 48/SEQ ID n.º 22), AM_L23/AM_H23 (SEQ ID n.º 49 o SEQ ID n.º 50/SEQ ID n.º 23), AM_L24/AM_H24 (SEQ ID n.º 51/SEQ ID n.º 24), AM_L25/AM_H25 (SEQ ID n.º 52/SEQ ID n.º 25), AM_L26/AM_H26 (SEQ ID n.º 53/SEQ ID n.º 26), así como fragmentos de fijación al IL-17RA de los mismos y combinaciones de los mismos.

- Otras realizaciones de anticuerpos neutralizantes de acuerdo con la invención incluyen anticuerpos que se fijan específicamente al IL-17RA humano e inhiben la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F a éste y que activen al IL-17RA, o a un complejo heterodimérico de IL-17RA e IL-17RC. Otras realizaciones incluyen anticuerpos de acuerdo con la invención que se fijan específicamente al IL-17RA humano e inhiben la fijación de un heterodímero IL-17A/IL-17F a éste y que activen al IL-17RA, o a un complejo heterodimérico de IL-17RA e IL-17RC. Otras realizaciones incluyen anticuerpos de acuerdo con la invención que se fijan específicamente al IL-17RA humano e inhiben parcial o completamente la posibilidad de que el IL-17RA forme un complejo receptor funcional homodimérico o heterodimérico, tal como, pero sin limitarse a él, el complejo IL-17RA—IL-17RC. Otras realizaciones incluyen anticuerpos de acuerdo con la invención que se fijan específicamente al IL-17RA humano e inhiben parcial o completamente la posibilidad de que el IL-17RA forme un complejo receptor funcional homodimérico o heterodimérico, tal como, pero sin limitarse a él, el complejo IL-17RA—IL-17RC, y no necesariamente inhibe la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F, o de un heterodímero IL-17A/IL-17F, al IL-17RA o a un complejo receptor heterodimérico del IL-17RA.

- En las figuras 16A y 16B se muestra que los anticuerpos A: AM_H11/AM_L11, B: AM_H4/AM_L4, C: AM_H8/AM_L8, D: AM_H7/AM_L7, E: AM_H6/AM_L6, F: AM_H10/AM_L10 y G: AM_H18/AM_L18 compitieron entre sí por fijarse al IL-17RA humano y se clasificaron en un grupo definido (cesta 1). En general, los anticuerpos I: AM_H22/AM_L22, J: AM_H23/AM_L23, K: AM_H14/AM_L14, L: AM_H19/AM_L19, M: AM_H12/AM_L12, N: AM_H17/AM_L17, O: AM_H16/AM_L16 compitieron entre sí para fijarse al IL-17RA humano y como consecuencia se clasificaron en un grupo diferente (cesta 3). En términos generales, los anticuerpos de la cesta 1 no compitieron con los anticuerpos de la cesta 3. El anticuerpo H: AM_H1/AM_L1 era único en su patrón de competición y formó la cesta 2, pero es bastante similar a la cesta 3. El anticuerpo P: AM_H26/AM_L26 formó la cesta 4 y mostró poca competición cruzada con cualquiera de los otros anticuerpos, lo que sugiere que hay un determinante neutralizante único para este anticuerpo. Los anticuerpos Q: AM_H21/AM_L21 y R: AM_H20/AM_L20 mostraron unos patrones de competición individualmente únicos, pero de considerables similitudes con los anticuerpos de la cesta 3, y formaron las cestas 5 y 6, respectivamente. Este procedimiento identificó grupos de anticuerpos que se fijan a diferentes determinantes neutralizantes y proporciona la prueba de varias especies dentro de un subgénero de anticuerpos con competición cruzada.

- El ejemplo 16 describe el uso de proteínas quiméricas del IL-17RA de humano y de ratón para descubrir los determinantes neutralizantes del IL-17RA humano. En la figura 19 se muestra que se identificaron al menos tres determinantes neutralizantes basándose en las regiones que afectan a la fijación de los anticuerpos neutralizantes contra el IL-17RA, a saber, el dominio B que abarca los aminoácidos 75 a 96 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431), el dominio C que abarca los aminoácidos 128 a 154 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431) y el dominio D que abarca los aminoácidos 176 a 197 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431). El dominio B que abarca los aminoácidos 75 a 96 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431) afectó negativamente a la fijación de los anticuerpos neutralizantes AM_H1/AM_L1 y AM_H23/AM_L23. El dominio C que abarca los aminoácidos 128 a 154 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431) afectó negativamente la fijación de los anticuerpos neutralizantes AM_H22/AM_L22 y AM_H23/AM_L23. El dominio D

que abarca los aminoácidos 176 a 197 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431) afectó negativamente a la fijación de los anticuerpos neutralizantes AM_H1/AM_L1, AM_H22/AM_L22, AM_H14/AM_L14, AM_H19/AM_L19, AM_H23/AM_L23, AM_H21/AM_L21 y AM_H20/AM_L20. Así pues, los dominios B, C y D se consideran determinantes neutralizantes.

El ejemplo 17 describe el uso de técnicas de barrido con arginina para esclarecer además los dominios del IL-17R humano al que se fijan los anticuerpos neutralizantes contra el IL-17RA. En la figura 22 se presenta un resumen del barrido con arginina, del encestado y de los datos de las quimeras. La metodología de barrido con arginina identificó varios determinantes neutralizantes: AM_H18/AM_L18 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 220 a 284 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431), AM_H1/AM_L1 se fijó a un dominio centrado en el resto aminoacídico 152 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H22/AM_L22 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 152 a 198 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H14/AM_L14 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 152 a 297 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H19/AM_L19 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 152 a 186 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H23/AM_L23 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 97 a 297 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H26/AM_L26 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 138 a 270 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H21/AM_L21 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 113 a 198 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); y AM_H20/AM_L20 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 152 a 270 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431).

Todos los restos mostrados en la figura 22 se ha demostrado que reducen significativamente o eliminan esencialmente la fijación de un anticuerpo monoclonal humano neutralizante que se fija específicamente al IL-17RA humano.

En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente al IL-17RA y compite por la fijación con cualquiera de los anticuerpos AM_H3/AM_L3, AM_H20/AM_L20, AM_H22/AM_L22, AM_H23/AM_L23, AM_H14/AM_L14, AM_H21/AM_L21, AM_H19/AM_L19, AM_H12/AM_L12, AM_H17/AM_L17 o AM_H16/AM_L16, o cualquier subconjunto en ellos.

En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente al IL-17RA y compite por la fijación con cualquiera de los anticuerpos AM_H22/AM_L22, AM_H23/AM_L23, AM_H14/AM_L14, AM_H19/AM_L19, AM_H12/AM_L12, AM_H17/AM_L17 o AM_H16/AM_L16, o cualquier subconjunto en éstos.

En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero que no se fija específicamente a un polipéptido quimérico que consiste en la SEQ ID n.º 434. Las realizaciones incluyen un anticuerpo, o un fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero que no se fija específicamente a un polipéptido quimérico que consiste en la SEQ ID n.º 435.

En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero que no se fija específicamente a un polipéptido quimérico que consiste en la SEQ ID n.º 436.

En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 75 a 96 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 128 a 154 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 176 a 197 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 152 a 297 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 220 a 284 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 152 a 198 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 152 a 186 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 97 a 297 de la SEQ ID n.º 431 del del IL-17RA humano. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 138 a 270 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 113 a 198 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante que comprende los aminoácidos 152 a 270 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano.

En la presente memoria se describe además un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija

al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero que no se fija a dicho IL-17RA que tiene un aminoácido sustituido por arginina en alguna de E97R, E113R, S115R, H138R, D152R, D154R, E156R, K166R, Q176R, S177R, D184R, E186R, S198R, H215R, S220R, T228R, T235R, E241R, H243R, L270R, Q284R, H297R de la SEQ ID n.º 431, tal como un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero que no se fija a dicho IL-17RA que tiene un aminoácido sustituido por arginina en alguna de D152R, D154R, E156R, D184R, E186R, H297R de la SEQ ID n.º 431, tal como un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero que no se fija a dicho IL-17RA que tiene un aminoácido sustituido por arginina en D152R de la SEQ ID n.º 431.

En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un epítipo definido por cualquiera de los aminoácidos D152, D154, E156, D184, E186, H297 de la SEQ ID n.º 431. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un epítipo definido por al menos dos aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en: D152, D154, E156, D184, E186, H297 de la SEQ ID n.º 431. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un epítipo definido por al menos tres aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en: D152, D154, E156, D184, E186, H297 de la SEQ ID n.º 431. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un epítipo definido por al menos cuatro aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en: D152, D154, E156, D184, E186, H297 de la SEQ ID n.º 431. En la presente memoria se describe un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un epítipo definido por al menos cinco aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en: D152, D154, E156, D184, E186, H297 de la SEQ ID n.º 431, tal como un anticuerpo, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un epítipo definido por los aminoácidos D152, D154, E156, D184, E186, H297 de la SEQ ID n.º 431.

a. una secuencia de dominio variable de cadena pesada que es idéntica al menos al 80% a una secuencia de dominio variable de cadena pesada de AM_H12, 14, 16, 17, 19 y 22 (SEQ ID n.ºs 12, 14, 16, 17, 19 y 22, respectivamente);

b. el dominio variable de cadena ligera de (a) y el dominio variable de cadena pesada de (b); en donde dicho anticuerpo se fija específicamente al IL-17RA humano;

B. un anticuerpo aislado o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que comprende

a. una CDR1 (SEQ ID n.º 218), CDR2 (SEQ ID n.º 219), CDR3 (SEQ ID n.º 220) de la cadena ligera y una CDR1 (SEQ ID n.º 140), CDR2 (SEQ ID n.º 141), CDR3 (SEQ ID n.º 142) de la cadena pesada del anticuerpo AM-12;

b. una CDR1 (SEQ ID n.º 224), CDR2 (SEQ ID n.º 225), CDR3 (SEQ ID n.º 226) de la cadena ligera y una CDR1 (SEQ ID n.º 146), CDR2 (SEQ ID n.º 147), CDR3 (SEQ ID n.º 148) de la cadena pesada del anticuerpo AM-14;

c. una CDR1 (SEQ ID n.º 230), CDR2 (SEQ ID n.º 231), CDR3 (SEQ ID n.º 232) de la cadena ligera y una CDR1 (SEQ ID n.º 152), CDR2 (SEQ ID n.º 153), CDR3 (SEQ ID n.º 154) de la cadena pesada del anticuerpo AM-16;

d. una CDR1 (SEQ ID n.º 233), CDR2 (SEQ ID n.º 234), CDR3 (SEQ ID n.º 235) de la cadena ligera y una CDR1 (SEQ ID n.º 155), CDR2 (SEQ ID n.º 156), CDR3 (SEQ ID n.º 157) de la cadena pesada del anticuerpo AM-17;

e. una CDR1 (SEQ ID n.º 239), CDR2 (SEQ ID n.º 240), CDR3 (SEQ ID n.º 241) de la cadena ligera y una CDR1 (SEQ ID n.º 161), CDR2 (SEQ ID n.º 162), CDR3 (SEQ ID n.º 163) de la cadena pesada del anticuerpo AM-19;

f. una CDR1 (SEQ ID n.º 248), CDR2 (SEQ ID n.º 249), CD3 (SEQ ID n.º 250) de la cadena ligera y una CDR1 (SEQ ID n.º 170), CDR2 (SEQ ID n.º 171), CDR3 (SEQ ID n.º 172) de la cadena pesada del anticuerpo AM-22; en donde dicho anticuerpo se fija específicamente al IL-17RA humano; y

C. un anticuerpo aislado, o fragmento de fijación al IL-17RA, que comprende

a. un dominio variable de la cadena ligera y un dominio variable de la cadena pesada de AM_L12/AM_H12 (SEQ ID n.º 38/SEQ ID n.º 12);

b. un dominio variable de la cadena ligera y un dominio variable de la cadena pesada de AM_L14/AM_H14 (SEQ ID n.º 40/SEQ ID n.º 14);

c. un dominio variable de la cadena ligera y un dominio variable de la cadena pesada de AM_L16/AM_H16 (SEQ ID n.º 42/SEQ ID n.º 16);

d. un dominio variable de la cadena ligera y un dominio variable de la cadena pesada de AM_L17/AM_H17 (SEQ

ID n.º 43/SEQ ID n.º 17);

e. un dominio variable de la cadena ligera y un dominio variable de la cadena pesada de AM_L19/AM_H19 (SEQ ID n.º 45/SEQ ID n.º 19);

5 En la presente memoria se describe un anticuerpo monoclonal aislado, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

- a) un anticuerpo monoclonal que se fija específicamente al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero que no se fija específicamente a un polipéptido quimérico que consiste en la SEQ ID n.º 434;
- b) un anticuerpo monoclonal que se fija específicamente al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero que no se fija específicamente a un polipéptido quimérico que consiste en la SEQ ID n.º 435; y
- 10 c) un anticuerpo monoclonal que se fija específicamente al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero que no se fija específicamente a un polipéptido quimérico que consiste en la SEQ ID n.º 436.

Además se describe un anticuerpo monoclonal aislado, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente a un determinante neutralizante seleccionado del grupo que consiste en:

- a) un polipéptido que comprende los aminoácidos 75 a 96 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano;
- 15 b) un polipéptido que comprende los aminoácidos 128 a 154 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano;
- c) un polipéptido que comprende los aminoácidos 176 a 197 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano;
- d) un polipéptido que comprende los aminoácidos 152 a 297 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano;
- e) un polipéptido que comprende los aminoácidos 220 a 284 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano;
- f) un polipéptido que comprende los aminoácidos 152 a 198 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano;
- 20 g) un polipéptido que comprende los aminoácidos 152 a 186 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano;
- h) un polipéptido que comprende los aminoácidos 97 a 297 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano;
- i) un polipéptido que comprende los aminoácidos 138 a 270 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano;
- j) un polipéptido que comprende los aminoácidos 113 a 198 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano;
- y
- 25 k) un polipéptido que comprende los aminoácidos 152 a 270 de la SEQ ID n.º 431 del IL-17RA humano.

Además se describe un anticuerpo monoclonal aislado, o fragmento de fijación al IL-17RA del mismo, que se fija específicamente al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero no se fija específicamente a dicho IL-17RA que tiene una de las siguientes sustituciones de aminoácidos E97R, E113R, S115R, H138R, D152R, D154R, E156R, K166R, Q176R, S177R, D184R, E186R, S198R, H215R, S220R, T228R, T235R, E241R, H243R, L270R, Q284R o H297R de la SEQ ID n.º 431, tal anticuerpo puede fijarse específicamente al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero no se fija específicamente a dicho IL-17RA que tiene cualquiera de las siguientes sustituciones de aminoácido D152R, D154R, E156R, D184R, E186R o H297R de la SEQ ID n.º 431, o dicho anticuerpo se fija específicamente al IL-17RA humano de SEQ ID n.º 431, pero no se fija específicamente a dicho IL-17RA que tiene el resto de ácido aspártico en la posición 152 de la SEQ ID n.º 431 sustituido por una arginina, o dicho anticuerpo se fija específicamente a un epítipo definido por alguno de los aminoácidos D152, D154, E156, D184, E186 o H297 de la SEQ ID n.º 431, o dicho anticuerpo se fija específicamente a un epítipo definido por al menos dos de los siguientes aminoácidos D152, D154, E156, D184, E186 o H297 de la SEQ ID n.º 431, o dicho anticuerpo se fija específicamente a un epítipo definido por al menos tres de los siguientes aminoácidos D152, D154, E156, D184, E186 o H297 de la SEQ ID n.º 431, o dicho anticuerpo se fija específicamente a un epítipo definido por al menos cuatro de los siguientes aminoácidos D152, D154, E156, D184, E186 o H297 de la SEQ ID n.º 431, o dicho anticuerpo se fija específicamente a un epítipo definido por al menos cinco de los siguientes aminoácidos D152, D154, E156, D184, E186 o H297 de la SEQ ID n.º 431, o dicho anticuerpo se fija específicamente a un epítipo definido por los aminoácidos D152, D154, E156, D184, E186, H297 de la SEQ ID n.º 431.

Uso de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA para propósitos diagnósticos y terapéuticos

45 Las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA de la invención se pueden utilizar en ensayos diagnósticos, p. ej., ensayos de fijación para detectar y/o cuantificar el IL-17RA expresado en un tejido o célula. Las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA se pueden utilizar en investigación para inspeccionar además la función del IL-17RA en la enfermedad. Las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA se pueden utilizar para inspeccionar además la función del IL-17RA en la formación de complejos receptores homodiméricos y/o heterodiméricos y la función de dichos complejos en la enfermedad. Las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA se pueden utilizar para inspeccionar

adicionalmente la función de la activación del IL-17RA por los complejos del ligando IL-17 homodiméricos y/o heterodiméricos. Las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA se pueden utilizar para inspeccionar adicionalmente la función de la activación del IL-17RA por los complejos del ligando IL-17 homodiméricos y/o heterodiméricos, y cómo dichos complejos del ligando IL-17 homodiméricos y/o heterodiméricos están relacionados con la enfermedad.

- 5 Las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA de la presente invención se pueden utilizar en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad de la IL-17A y/o de la IL-17F. Una enfermedad o afección relacionada con la IL-17A y/o con la IL-17F significa cualquier enfermedad, afección o patología cuyo comienzo en un paciente está ocasionado o empeorado por la interacción de IL-17A y/o IL-17F con el IL-17RA. La gravedad de la enfermedad, afección o patología también puede aumentar o disminuir al modular la interacción de la IL-17A y/o de la IL-17F con el IL-17RA o un complejo heterólogo que comprende el IL-17RA y el IL-17RC.

10 Las proteínas de fijación a antígeno de la invención que se fijan específicamente al IL-17RA se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades mediadas por el IL-17RA en un paciente que lo necesita. Todos los aspectos de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA descritos a lo largo de esta especificación se pueden utilizar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diferentes afecciones y enfermedades descritas en la presente memoria. Además, la proteína de fijación al antígeno IL-17RA de la invención se puede utilizar para impedir que el IL-17RA forme un complejo con su ligando, p. ej., IL-17A y/o IL-17F o cualquier otro miembro de la familia de ligandos de la IL-17 que se fijan al IL-17RA o a un complejo heterólogo que comprende el IL-17RA y el IL-17RC, gracias a lo cual se modula la actividad biológica del IL-17RA en una célula o tejido. Así pues, las proteínas de fijación a antígeno que se fijan al IL-17RA pueden modular y/o inhibir la interacción con otros compuestos de fijación y como tales pueden tener un uso terapéutico a la hora de mejorar las enfermedades mediadas por el IL-17RA. Las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA pueden impedir que la IL-17A y/o la IL-17F se fijan al IL-17RA, lo que puede dar lugar a la alteración de la cascada de transducción de la señal inducida por IL-17RA.

15 En una serie de afecciones y enfermedades se ha demostrado que el incremento de la cantidad de IL-17A y/o que las señales mediadas por IL-17A intervienen en la patogenia de la enfermedad. Kolls y Linden, 2004, véase más arriba; Miossec, 2003, *P. Arthritis Rheum.* 48: 594-601; solicitud de patente internacional WO 2005/063290; (Cannetti et al., 2003, *J. Immunol.* 171: 1009-1015; Charles et al., 1999, *J. Immunol.* 163: 1521-1528; Cunnane et al., 2000, *Online J. Rheumatol.* 27: 58-63; Yoshimoto, 1998, *J. Immunol.* 161: 3400-3407), solicitud de patente internacional WO2005/063290, (Niederau, 1997, *Online NLM*), solicitud de patente internacional WO2004/002519, (Tsutsui et al., 2000, véase más arriba), (Konishi et al., 2002, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 11340-11345), (Ziolkowska et al., 2000, véase más arriba), (Chabaud, 2001, *Arth & Rheumatism*, 44: 1293). Así pues, se dice que el IL-17RA influye en la patología de estas y otras enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria.

20 Tal y como se describe en la presente memoria, un anticuerpo de rata contra el IL-17RA de ratón equivalente inhibe el curso de una enfermedad y reduce la degradación ósea y del cartílago en un modelo de roedor terapéutico y preventivo de artritis inducida por colágeno (véanse los ejemplos que vienen a continuación). Como una prueba más de la eficacia de interrumpir la vía IL-17A/IL-17RA, los ratones agénicos sin el IL-17RA son resistentes a la artritis inducida por colágeno y el tratamiento con el anticuerpo contra el IL-17RA es eficaz para la artritis inducida en los ratones agénicos sin el TNFR, lo que demuestra un efecto independiente del TNF (véase el ejemplo 6).

25 La inhibición del IL-17RA mediante las proteínas de fijación a antígeno descritas en la presente memoria representa un mecanismo nuevo y eficaz para inhibir los síntomas y la patología de las enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias y, en particular, la inflamación y la degradación de las articulaciones que aparece en la artritis reumatoide (AR). Los datos preclínicos y los datos de tejidos de pacientes con AR sugieren que se podría proporcionar eficacia en quienes fracasó el tratamiento inhibitor del TNF y conferir un beneficio adicional con la combinación de inhibidores del TNF, inhibidores de la IL-6 e inhibidores de la IL-1.

30 Las proteínas de fijación a antígeno descritas en la presente memoria se pueden utilizar en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios inhibidores del TNF para el tratamiento o la prevención de las enfermedades y trastornos descritos en la presente memoria, tales como, pero sin limitarse a ellos, todas las formas de receptores solubles del TNF que incluyen el Etanercept (tal como ENBREL[®]), así como todas las formas de moléculas receptoras del TNF p75 y/o p55 multiméricas o monoméricas y los fragmentos de las mismas; los anticuerpos contra el TNF humano, tales como, pero sin limitarse a ellos, Infliximab (tal como REMICADE[®]) y D2E7 (tal como HUMIRA[®]) y similares. Tales inhibidores del TNF incluyen compuestos y proteínas que bloquean la síntesis *in vivo* o la liberación extracelular del TNF. La presente invención se puede dirigir al uso de una proteína de fijación al antígeno IL-17RA en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con cualquiera de uno o varios de los siguientes inhibidores del TNF: proteínas de fijación al TNF (receptor soluble del TNF de tipo I y receptor soluble del TNF de tipo II («sTNFR»)), según se define en la presente memoria), anticuerpos anti-TNF, factor estimulante de colonias de granulocitos; talidomida; BN 50730; tenidap; E 5531; tiapafant PCA 4248; nimesulida; panavir; rolipram; RP 73401; péptido T; MDL 201.449A; hidrocloreuro de (1R,3S)-*cis*-1-[9-(2,6-diaminopurinil)]-3-hidroxi-4-ciclopenteno; (1R,3R)-*trans*-1-(9-(2,6-diamino)purina)-3-acetoxiciclopentano; hidrocloreuro de (1R,3R)-*trans*-1-(9-adenil)-3-azidociclopentano y (1R,3R)-*trans*-1-(6-hidroxipurin-9-il)-3-azidociclopentano. Las proteínas de fijación al TNF se describen en la técnica (patentes europeas EP 308 378, EP 422 339, patente de Gran Bretaña GB 2 218 101, patente europea EP 393 438, solicitud de patente

internacional WO 90/13575, patentes europeas EP 398 327, EP 412 486, solicitud de patente internacional WO 91/03553, patente europea EP 418 014, patente japonesa JP 127.800/1991, patente europea EP 433 900, patente de los EE. UU. n.º 5.136.021, patente de Gran Bretaña GB 2 246 569, patente europea EP 464 533, solicitudes de patente internacional WO 92/01002, WO 92/13095, WO 92/16221, patentes europeas EP 512 528, EP 526 905, solicitud de patente internacional WO 93/07863, patente europea EP 568 928, solicitudes de patente internacional WO 93/21946, WO 93/19777, patente europea EP 417 563, solicitud de patente internacional WO 94/06476 y solicitud internacional PCT publicada como WO 1998/01555.

Por ejemplo, las patentes europeas EP 393 438 y EP 422 339 enseñan las secuencias aminoacídicas y de ácido nucleico de un receptor soluble de tipo I del TNF (también conocido como «sTNFR-I» o «inhibidor del TNF de 30 kDa») y de un receptor soluble de tipo II del TNF (también conocido como «sTNFR-II» o «inhibidor del TNF de 40 kDa»), denominados en conjunto los «sTNFR», así como las formas modificadas de los mismos (p. ej., fragmentos, derivados funcionales y variantes). Las patentes europeas EP 393 438 y EP 422 339 también describen procedimientos para aislar los genes responsables de la codificación de los inhibidores, clonar el gen en vectores y tipos celulares adecuados, y expresar el gen para producir los inhibidores. Adicionalmente, se han descrito también formas polivalentes (a saber, moléculas que comprenden más de un resto activo) de sTNFR-I y sTNFR-II. En una realización, la forma polivalente se puede construir mediante el acoplamiento químico de al menos un inhibidor del TNF y otro resto con cualquier conector clínicamente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol (solicitudes de patente internacional WO 92/16221 y WO 95/34326), mediante un conector peptídico (Neve et al., (1996) *Cytokine*, 8(5): 365-370, mediante el acoplamiento químico a la biotina y luego la fijación a la avidina (solicitud de patente internacional WO 91/03553) y, finalmente, combinar moléculas de anticuerpos quiméricos (patente de los EE. UU. n.º 5.116.964, solicitudes de patente internacional WO 89/09622 y WO 91/16437, y patente europea EP 315062).

Los anticuerpos anti-TNF incluyen el anticuerpo Fab MAK 195F (Holler et al., (1993) *1st International Symposium on Cytokines in Bone Marrow Transplantation*, 147); anticuerpo monoclonal anti-TNF CDP 571 (Rankin et al., (1995) *British Journal of Rheumatology*, 34: 334-342); anticuerpo monoclonal contra el factor de la necrosis antitumoral murino de BAY X 1351 (Kieft et al., (1995), *7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, página 9); anticuerpo monoclonal anti-TNF CentNF cA2 (Elliott et al., (1994), *Lancet*, 344: 1125-1127 y Elliott et al., (1994), *Lancet*, 344: 1105-1110).

Las proteínas de fijación a antígeno descritas en la presente memoria se pueden utilizar en combinación con todas las formas de inhibidores de IL-1, tales como, pero sin limitarse a ellos, kineret (por ejemplo, ANAKINRA[®]). El antagonista del receptor de la interleucina-1 (IL-1ra) es una proteína humana que actúa como inhibidor natural de la interleucina-1. Los antagonistas del receptor de la interleucina-1, así como los procedimientos para la fabricación y los procedimientos para utilizar los mismos, se describen en la patente de los EE. UU. n.º 5.075.222; las solicitudes de patente internacional WO 91/08285 y WO 91/17184; la patente AU 9173636; las solicitudes de patente internacional WO 92/16221, WO 93/21946, WO 94/06457, WO 94/21275; la patente francesa FR 2706772; la solicitud de patente internacional WO 94/21235; patente alemana DE 4219626; y las solicitudes de patente internacional WO 94/20517, WO 96/22793 y WO 97/28828. Las proteínas incluyen antagonistas del receptor de IL-1 glucosilados y sin glucosilar. Específicamente, en la patente de los EE. UU. n.º 5.075.222 se describen tres formas preferidas de IL-1ra (IL-1ra α , IL-1ra β e IL-1rax), cada una codificada por la misma secuencia de ADN codificante y las variantes de la misma. Los procedimientos para producir inhibidores de IL-1, en particular IL-1ras, también se describen en la patente 5.075.222. Una clase adicional de inhibidores de la interleucina-1 incluye compuestos capaces de impedir específicamente la activación de los receptores celulares de IL-1. Tales compuestos incluyen las proteínas de fijación a IL-1, tales como los receptores solubles y los anticuerpos monoclonales. Tales compuestos también incluyen anticuerpos monoclonales contra los receptores. Una clase más de los inhibidores de la interleucina-1 incluye compuestos y proteínas que bloquean la síntesis *in vivo* y/o la liberación extracelular de la IL-1. Tales compuestos incluyen agentes que afectan a la transcripción de los genes de IL-1 o el procesamiento de las preproteínas de IL-1.

Las proteínas de fijación a antígeno descritas en la presente memoria se pueden utilizar en combinación con todas las formas de los inhibidores de CD28, tales como, pero sin limitarse a ellos, abatacept (por ejemplo, ORENCIA[®]).

Las proteínas de fijación a antígeno descritas en la presente memoria se pueden utilizar en combinación con todas las formas de inhibidores de IL-6 y/o del receptor de IL-6, tales como, pero sin limitarse a ellos, abatacept (por ejemplo, ACTEMRA[®]).

Las proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar en combinación con una o más citocinas, lincinas, uno o varios factores hematopoyéticos y/o un agente antiinflamatorio.

El tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en la presente memoria puede incluir el uso de fármacos de primera línea para el control del dolor y la inflamación en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con el tratamiento con una o varias de las proteínas de fijación a antígeno dadas a conocer en la presente memoria. Estos fármacos se clasifican como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los tratamientos secundarios incluyen corticoesteroides, antirreumáticos de acción lenta (SAARD, por su nombre en inglés) o fármacos modificadores de la enfermedad. La información referente a los siguientes compuestos se puede encontrar en *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 16.^a edición, Merck, Sharp & Dohme Research

Laboratories, Merck & Co., Rahway, N. J. (1992) y en *Pharmaprojects*, PJB Publications Ltd.

La presente invención podría dirigirse al uso de una proteína de fijación a antígeno y uno o varios AINE para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en la presente memoria. Los AINE deben su acción antiinflamatoria, al menos en parte, a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (Goodman y Gilman en «The Pharmacological Basis of Therapeutics», MacMillan 7.ª edición (1985)). Los AINE se pueden caracterizar al menos en nueve grupos: (1) derivados del ácido salicílico; (2) derivados del ácido propiónico; (3) derivados del ácido acético; (4) derivados del ácido fenámico; (5) derivados del ácido carboxílico; (6) derivados del ácido butírico; (7) oxicams; (8) pirazoles y (9) pirazonas.

La presente invención podría dirigirse al uso de una proteína de fijación de antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con cualquiera de uno o varios derivados del ácido salicílico, ésteres de profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tales derivados del ácido salicílico, ésteres de profármaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos comprenden: acetaminosalol, aloxiprin, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato de calcio, trisalicilato de colina y magnesio, salicilato de magnesio, salicilato de colina, diflusal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, salicilato de glicol, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, mesalazina, salicilato de morfolina, salicilato de 1-naftilo, olsalazina, parsalimida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, salacetamida, ácido O-acético de salicilamida, salsalato, salicilato de sodio y sulfasalazina. Los derivados del ácido salicílico estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se podría dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios derivados del ácido propiónico, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados del ácido propiónico, ésteres del profármaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos comprenden: alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, dexindoprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, furclopuprofeno, ibuprofeno, ibuprofeno aluminico, ibuproxam, indoprofeno, isoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, mioprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piquetoprofeno, pimeprofeno, piroprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, piridoxiprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioprofeno. Los derivados del ácido propiónico estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se puede dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios derivados del ácido acético, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados del ácido acético, ésteres del profármaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos comprenden: acetmetacina, alclofenaco, amfenaco, bufexamaco, cinmetacina, clopiraco, delmetacina, diclofenaco potásico, diclofenaco sódico, etodolaco, felbinaco, fenclorfenaco, fencloraco, ácido fenclóxico, fentiazaco, furofenaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, lonazolaco, ácido metiazínico, oxametacina, oxpinaco, pimetacina, proglumetacina, sulindaco, talmetacina, tiaramida, tiopinaco, tolmetina, tolmetina sódica, zidometacina y zomepiraco. Los derivados del ácido acético estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se puede dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios derivados del ácido fenámico, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados del ácido fenámico, ésteres del profármaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos comprenden: ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, meclofenamato de sodio, ácido medofenámico, ácido mefenámico, ácido niflumico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenámico y ufenamato. Los derivados del ácido fenámico estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se podría dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios derivados del ácido carboxílico, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados del ácido carboxílico, ésteres del profármaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que se pueden utilizar comprenden: clidanaco, diflusal, flufenisal, inoridina, ketorolaco y tinoridina. Los derivados del ácido carboxílico estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se puede dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios derivados del ácido butírico, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados del ácido butírico, ésteres del profármaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos comprenden: bumadizón, butibufén, benbufén y xenbucina. Los derivados del ácido butírico estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se puede dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento,

postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios oxicams, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los oxicams, ésteres del profármaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos comprenden: droxicam, enlolicam, isoxicam, piroxicam, sudoxicam, tenoxicam y 4-hidroxil-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido 4-(*N*-fenil)-carboxamida. Los oxicams estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se podría dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios pirazoles, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los pirazoles, ésteres del profármaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que se pueden utilizar comprenden: difenamizol y epirizol. Los pirazoles estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se podría dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varias pirazonas, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas que se pueden utilizar comprenden: apazona, azapropazona, benzpiperilón, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebutazona, propilfenazona, ramifenazona, suxibozona y tiazolinobutazona. Las pirazonas estructuralmente relacionadas que tienen unas propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidas en este grupo.

La presente invención se podría dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios de los siguientes AINE: ácido ϵ -acetamidocaproico, S-adenosil-metionina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, amixetrina, anitrazafeno, antrafenina, bendazaco, lisinato de bendazaco, benzidamina, beprozina, broperamol, bucolomo, bufezolaco, ciprocuazona, cloximato, dadidamina, deboxamet, detomidina, difenpiramida, difenpiramida, difisalamina, ditazol, emorfazona, mesilato de fanetizol, fenflumizol, floctafenina, flumizol, flunixina, fluprocuazona, fopirtolina, fosfosal, guaimesal, guaiazoleno, isonixino, lefetamina HCl, leflunomida, lofemizol, litifazol, clonixinato de lisina, meseclazona, nabumetona, nictindol, nimesulida, orgoteína, orpanoxina, oxaceprol, oxapadol, paranilina, perisoxal, citrato de perisoxal, pifoxima, piproxeno, pirazolaco, pifrenidona, procuazona, proxazol, tielavina B, tifiamazol, timegadina, tolectina, tolpadol, triptamida y los designados por un número de código de la compañía, tales como 480156S, AA861, AD1590, AFP802, AFP860, AI77B, AP504, AU8001, BPPC, BW540C, CHINOIN 127, CN100, EB382, EL508, F1044, FK-506, GV3658, ITF182, KCNTEI6090, KME4, LA2851, MR714, MR897, MY309, ONO3144, PR823, PV102, PV108, R830, RS2131, SCR152, SH440, SIR133, SPAS510, SQ27239, ST281, SY6001, TA60, TAI-901 (ácido 4-benzoil-1-indancarboxílico), TVX2706, U60257, UR2301 y WY41770. Los AINE estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares a los AINE también se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se puede dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios corticoesteroides, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en la presente memoria, entre ellos la inflamación aguda y crónica, tales como las enfermedades reumáticas, enfermedad de injerto contra huésped y esclerosis múltiple. Los corticoesteroides, ésteres del profármaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen la hidrocortisona y los compuestos que proceden de hidrocortisona, tales como 21-acetoxipregnenolona, alclomerasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, propionato de clobetasol, clobetasona, butirato de clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticoesterona, cortisona, cortivazol, deflazacón, desonida, desoximerasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, pivalato de flumetasona, acetónido de flucinolona, flunisolido, fluocinonida, acetónido de fluorocinolona, fluocortina butilo, fluocortolona, hexanoato de fluocortolona, valerato de difluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, formocortal, halcinonida, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidro-cortisona, fosfato de hidrocortisona, 21-succinato sódico de hidrocortisona, tebutato de hidrocortisona, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisolona, 21-diedriaminoacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, 21-*m*-sulfobenzoato sódico de prednisolona, 21-estearoglicolato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, 21-trimetilacetato de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, 21-dietilaminoacetato de prednilideno, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetonido de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona. Los corticoesteroides estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se podría dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios fármacos antirreumáticos de acción lenta (SAARD) o los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS, por su nombre en inglés), ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos recogidos en la presente memoria, que incluyen la inflamación aguda y crónica, tales como enfermedades reumáticas, enfermedad de injerto contra huésped y esclerosis múltiple. Los SAARD o los DMARDS, los ésteres de profármaco y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos comprenden: alocupreido de sodio, auranofina,

aurotioglucosa, aurotioglucánido, azatioprina, brequinar sódico, bucilamina, 3-aurotio-2-propanol-1-sulfonato de calcio, clorambucilo, cloroquina, clobuzarit, cuproxolina, ciclofosfamida, ciclosporina, dapsona, 15-desoxiespergualina, diacereína, glucosamina, sales de oro (p. ej., sal de oro de cicloquina, tiomalato de sodio y oro, tiosulfato de sodio y oro), hidroxicloroquina, sulfato de hidroxicloroquina, hidroxiourea, kebusona, levamisol, lobenzarit, melitina, 6-mercaptopurina, metotrexato, mizoribina, micofenolato de mofetilo, mioral, clormetina, D-penicilamina, imidzoles de piridinol tales como SKNF86002 y SB203580, rapamicina, tioles, timopoyetina y vincristina. Los SAARD o DMARD estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidos en este grupo.

La presente invención se podría dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios inhibidores de COX2, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos recogidos en la presente memoria, que incluyen la inflamación aguda y crónica. Ejemplos de inhibidores de COX2, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, por ejemplo, el celecoxib. Los inhibidores de COX2 estructuralmente relacionados que tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares también se pretende que estén incluidos en este grupo. Los ejemplos de inhibidores selectivos de COX2 incluyen, pero sin limitarse a ellos, etoricoxib, valdecoxib, celecoxib, licofelona, lumiracoxib, rofecoxib y similares.

La presente invención se podría dirigir al uso de una proteína de fijación a antígeno en combinación (pretratamiento, postratamiento o tratamiento concurrente) con uno o varios antimicrobianos, ésteres del profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos recogidos en la presente memoria, que incluyen la inflamación aguda y crónica. Los antimicrobianos incluyen, por ejemplo, las amplias clases de penicilinas, cefalosporinas y otros β -lactámicos, aminoglucósidos, azoles, quinolonas, macrólidos, rifamicinas, tetraciclinas, sulfamidas, lincosamidas y polimixinas. Las penicilinas incluyen, pero sin limitarse a ellas, penicilina G, penicilina V, meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, hetacilina, ciclacilina, bacampicilina, carbenicilina, indanilo de carbenicilina, ticarcilina, ticarcilina/clavulanato, azlocilina, mezlocilina, peperacilina y meclinanam. Las cefalosporinas y otros β -lactámicos incluyen, pero sin limitarse a ellas, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefradina, cefazolina, cefadroxilo, cefaclor, cefamandol, cefotetán, cefoxitina, ceruroxima, cefonicida, ceforadina, cefixima, cefotaxima, moxalactam, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, imipenem y aztreonam. Los aminoglucósidos incluyen, pero sin limitarse a ellas, estreptomina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, kanamicina y neomicina. Los azoles incluyen, pero sin limitarse a ellos, fluconazol. Las quinolonas incluyen, pero sin limitarse a ellos, ácido nalidixico, norfloxacin, enoxacin, ciprofloxacino, ofloxacino, esparfloxacino y temafloxacino. Los macrólidos incluyen, pero sin limitarse a ellas, eritromicina, espiramicina y azitromicina. Las rifamicinas incluyen, pero sin limitarse a ellas, rifampicina. Las tetraciclinas incluyen, pero sin limitarse a ellas, espiciclina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepiciclina, pipaciclina, rolitetetraciclina, sanciclina, senociclina y tetraciclina. Los sulfamidas incluyen, pero sin limitarse a ellos, sulfanilamida, sulfametoxazol, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfisoxazol y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol). Las lincosamidas incluyen, pero sin limitarse a ellas, clindamicina y lincomicina. Las polimixinas (polipéptidos) incluyen, pero sin limitarse a ellas, polimixina B y colistina.

La actividad más citada de la IL-17A *in vitro* es la inducción desde las células estromáticas de las citocinas y quimiocinas movilizadoras de los neutrófilos (p. ej., GM-CSF, IL6, IL8). Estas actividades mejoran potentemente en presencia del TNF (Ruddy et al., 2004). De igual forma, las actividades biológicas de la IL-17F también mejoran por el coestímulo del TNF. De interés particular respecto a la función patógena de IL-17A en la destrucción del cartílago y la erosión ósea relacionada con la artritis reumatoide, la IL-17A induce la expresión de NO, MMP, PGE2 y RANKL e interviene en la activación de los linfocitos T y B específicos de antígeno (Kolls y Linden, 2004, véase más arriba; Lubberts et al., 2005, *Arthritis. Res. Ther.* 7: 29-37). Por lo tanto, las proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar para inhibir la vía de la IL-17A y/o de la IL-17F sobre el IL-17RA y la posterior producción de NO, MMP, PGE2 y/o RANKL, y tratar las enfermedades relacionadas con la inducción que la IL-17A y/o la IL-17F producen sobre NO, MMP, PGE2 y/o RANKL, así como otros mediadores proinflamatorios descritos en la presente memoria.

Además de la presencia de una gran cantidad de IL-17A en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, una serie de indicios sugieren que la IL-17A es una citocina patógena clave de la artritis. Primero, la administración de IL-17A en las articulaciones de los ratones empeora los síntomas de la artritis inducida por colágeno (Lubberts et al., *J. Immunol.* 170: 2655-2662). Segundo, IL-17RA-Fc soluble inhibe la degradación del colágeno en los cultivos de explantes óseos y sinoviales de AR humana y atenúa los síntomas en la artritis inducida por colágeno en el ratón (Chabaud y Miossec, 2001, *Arthritis Rheum.* 44:1293-1303) (Lubberts et al., 2001, *J. Immunol.* 167: 1004-1013). Como se predijo a partir de la interacción de baja afinidad entre IL-17F e IL-17RA, IL-17R-Fc no neutraliza la actividad de la IL-17F y por lo tanto estos efectos son específicos del antagonismo de la IL-17A. Tercero, los ratones que carecen de IL-17A son resistentes a la artritis inducida por IL-1 y tienen suprimida la artritis inducida por colágeno (Nakae et al., 2003a, *J. Immunol.* 171: 6173-6177; Nakae et al., 2003b, véase más arriba). Estos datos indican que la señalización de la IL-17A a través del IL-17RA es un mediador importante de inflamación y de daño articular en la artritis. Las proteínas de fijación al antígeno también se pueden utilizar para inhibir la actividad de la IL-17A y/o IL-17F sobre el IL-17RA, y con ello reducir la inflamación y el daño articular en la artritis.

- En la artritis reumatoide se ha demostrado que existe una gran cantidad de IL-17A madura en el suero y en el líquido sinovial de los pacientes. En algunos estudios se demostró que la cantidad de IL-17A se correlaciona con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento modificador de la enfermedad. Se han medido continuamente una cantidad muy elevada de IL-17A en el suero en la artritis idiopática juvenil sistémica y en una enfermedad muy relacionada con ella, la enfermedad de Still iniciada en la edad adulta. Solicitud de patente internacional WO 2005/063290; Cannetti et al., 2003, *J. Immunol.* 171: 1009-1015; Charles et al., 1999, *J. Immunol.* 163: 1521-1528; Cunnane et al., 2000, *Online J. Rheumatol.* 27: 58-63; Yoshimoto, 1998, *J. Immunol.* 161: 3400-3407. Las proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar para inhibir la actividad de la IL-17A y/o IL-17F sobre el IL-17RA y con ello tratar la artritis idiopática juvenil sistémica y la enfermedad de Still iniciada en la edad adulta.
- 10 Otras diferentes enfermedades autoinmunitarias se han relacionado con un incremento de la cantidad de IL-17A en el tejido enfermo o bien en el suero. Estas incluyen el lupus eritematoso sistémico, la dermatitis atópica, la miastenia grave, la diabetes de tipo I y la sarcoidosis. La IL-17A también puede intervenir en el asma y la EICH (enfermedad de injerto contra huésped). Las proteínas de fijación a antígeno dadas a conocer en la presente memoria se pueden utilizar para reducir los efectos de la vía IL-17A y/o IL-17F/IL-17RA en estas enfermedades.
- 15 Las proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar para reducir la actividad del IL-17RA, lo que comprende la administración de una proteína de fijación a antígeno. Se describen los procedimientos para inhibir la fijación y/o señalización de IL-17A y/o IL-17F sobre el IL-17RA, que comprenden proporcionar la proteína de fijación a antígeno de la invención al IL-17RA. La proteína de fijación a antígeno puede inhibir la fijación y/o señalización de la IL-17A y de la IL-17F sobre el IL-17RA. La proteína de fijación a antígeno puede inhibir la fijación y/o señalización de la IL-17A, pero no de la IL-17F, sobre el IL-17RA. La proteína de fijación a antígeno puede inhibir la fijación y/o señalización de la IL-17F y no de la IL-17A sobre el IL-17RA. Las proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar para tratar las consecuencias, los síntomas y/o la patología relacionada con la actividad del IL-17RA, que comprende la administración de una proteína de fijación a antígeno. Las proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar para inhibir la producción de una o más de una citocina inflamatoria, quimiocina, metaloproteínasa de la matriz u otra molécula relacionada con la activación del IL-17RA, que comprende la administración de una proteína de fijación a antígeno. Las proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar en los procedimientos para inhibir la producción de moléculas tales como, pero sin limitarse a ellas: IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL2, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1 β , TNF α , RANK-L, LIF, PGE2, IL-12, MMP (tales como, pero sin limitarse a ellas, MMP3 y MMP9), GRO α , NO y/o el C-telopéptido y similares, que comprende la administración de una proteína de fijación a antígeno. Las proteínas de fijación a antígeno inhiben las respuestas inmunitarias proinflamatorias y proautoinmunitarias, y se pueden utilizar para tratar enfermedades relacionadas con la actividad de la vía IL-17A y/o IL-17F/IL-17RA.
- 20 25 30
- Se describen anticuerpos que se fijan específicamente al IL-17RA humano y que inhiben parcial o completamente a IL-17RA impidiéndole formar un complejo receptor funcional homodimérico o heterodimérico tal como, pero sin limitarse a él, el complejo IL-17RA—IL-17RC y que no necesariamente inhiben la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F o de un heterodímero IL-17A/IL-17F al IL-17RA o a un complejo receptor heterodimérico de IL-17RA. Así pues, los estados de enfermedad relacionados con el IL-17RC también se relacionan con el IL-17RA debido al hecho de que el IL-17RC no puede transmitir la señal sin el IL-17RA. Por ejemplo, véase You, Z. et al., *Cancer Res.*, 1 de enero de 2006; 66(1): 175-83 y You, Z. et al., *Neoplasia*, junio de 2007; 9(6): 464-70.
- 35
- La invención da a conocer las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA de la invención para ser usadas en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el IL-17RA. Las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA pueden ser usadas para el tratamiento de enfermedades que incluyen, pero sin limitarse a ellas, inflamación, enfermedad autoinmunitaria, artritis, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil de comienzo sistémico, espondilitis anquilosante juvenil, artritis psoriásica juvenil, esclerodermia juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide de comienzo sistémico, espondilitis anquilosante, dermatomiositis, artritis psoriásica, esclerodermia, polimiositis, sarcoidosis, psoriasis, psoriasis en placas, dermatitis atópica, aterosclerosis, lupus eritematoso diseminado (LED), enteropatías inflamatorias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, celiacía, esclerosis múltiple (EM), asma, EPOC y EICH.
- 40 45
- La invención también da a conocer el anticuerpo de la invención para ser usado en el tratamiento de las enfermedades anteriores, que además comprende la administración de un segundo tratamiento que comprende una composición farmacéutica. La segunda composición farmacéutica se puede seleccionar del grupo que consiste en: inhibidores del TNF, receptores solubles del TNF, Etanercept, ENBREL[®], receptor soluble de tipo I del TNF y receptor soluble de tipo II del TNF, moléculas del receptor del TNF p75 y/o p55 multiméricos y fragmentos de los mismos, anticuerpos anti-TNF, infliximab, REMICADE[®], D2E7 o HUMIRA[®], inhibidores de IL-1, inhibidores del receptor de IL-1, inhibidores de CD28, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos antirreumáticos de acción lenta (SAARD) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). En la presente memoria se describe un procedimiento para inhibir la producción de al menos una citocina, quimiocina, metaloproteínasa de la matriz u otra molécula relacionada con la activación del IL-17RA, que comprende la administración del anticuerpo de la invención a un paciente que lo necesita, en donde dicha citocina, quimiocina, metaloproteínasa de la matriz u otra molécula se puede seleccionar del grupo que consiste en: IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL2, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1 β , TNF α , RANK-L, LIF, PGE2, IL-12, MMP3, MMP9, GRO α , NO y C-telopéptido.
- 50 55 60

La hepatitis vírica crónica afecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo, de las que aproximadamente 10 millones viven en los EE. UU. y en Europa con infecciones de hepatitis C crónica. Una proporción significativa de pacientes con hepatitis crónica desarrollan fibrosis hepática progresiva y/o carcinoma hepatocelular. Aunque las vacunas contra la hepatitis vírica están disponibles o en desarrollo, el tratamiento actual para los individuos infectados se basa en largos ciclos de la combinación de fármacos antivíricos e interferón α (INF- α). Se cree que el INF- α es beneficioso para tratar la hepatitis vírica a través de sus actividades inmunológicas antivíricas probadas y de sus efectos antiproliferativos sobre los fibroblastos, pero la duración y nivel de su uso es escaso por los graves efectos secundarios.

Los datos recientes describen cómo el INF- α puede ser directamente apoptótico para las células Th17 (American Association for Immunologists, resumen n.º 42.8, 12-17 de mayo de 2006, Boston). Las células Th17 son un subgrupo distinto de linfocitos T CD4+ responsables de la producción de IL-17A e IL-17F en respuesta a la IL-23 (Harrington et al., *Nature Imm.* 2005, vol. 6, n.º 11, 1123-1132 y Park et al., *Nature Imm.* 2005, vol. 6, n.º 11, 1133-1141). Creemos que esto sugiere un nuevo mecanismo de acción para el INF- α en la hepatitis vírica crónica que no implica la acción directa del INF- α sobre el virus ni los fibroblastos, sino acciones indirectas sobre las células Th17. Además, recientemente se ha descubierto que el factor del crecimiento tumoral β (TGF- β) y/o la IL-6, (véase, por ejemplo, Kimera, A. et al., *PNAS USA*, 17 de julio de 2007; 104(29): 12099-104), ambas citocinas profibróticas, también inducen el desarrollo de las células Th17 al inducir la expresión del receptor de IL-23 y con ello conferir la capacidad de respuesta a la IL-23 (Mangan et al., *Nature*, 2006, vol. 441, n.º 11, 231-234). La capacidad de respuesta a la IL-23 induce la diferenciación de los linfocitos T CD4+ intactos en células Th17. Tal y como se mencionó más arriba, las células Th17 son responsables de la liberación de IL-17A e IL-17F, y se sabe que la IL-17A tiene diferentes efectos estimulantes sobre los fibroblastos en una serie de tejidos u órganos. En conjunto, creemos que la inhibición de la vía de IL-17RA—IL-17A/IL-17F puede ofrecer un beneficio terapéutico contra la fibrosis progresiva de la hepatitis vírica crónica.

Un beneficio más de la inhibición de la vía IL-17RA—IL-17A/IL-17F en el tratamiento de la hepatitis vírica es que uno puede reducir la dosis de INF- α dado al paciente y, en consecuencia, limitar los efectos secundarios dañinos relacionados con el tratamiento con el INF- α . Otro beneficio más de la inhibición de la vía IL-17RA—IL-17A/IL-17F en el tratamiento de la hepatitis vírica es la posibilidad de conseguir un efecto terapéutico sinérgico con el tratamiento con el INF- α en combinación con el tratamiento antagonista de IL-17RA—IL-17A/IL-17F u otros antagonistas como se describe con más detalle a continuación.

Por lo tanto, se trazan los aspectos del anticuerpo de la invención para usarlo en el tratamiento de la patología relacionada con la hepatitis vírica al inhibir la interacción entre el IL-17RA y la IL-17A y/o la IL-17F, lo que inhibe la fibrosis al inhibir la interacción entre el IL-17RA y la IL-17A y/o la IL-17F, y se trata la fibrosis asociada a la hepatitis vírica al inhibir la interacción entre el IL-17RA y la IL-17A y/o la IL-17F. Se pueden utilizar los antagonistas de la vía IL-17RA—IL-17A/IL-17F para inhibir la interacción entre el IL-17RA y la IL-17A y/o la IL-17F. Los antagonistas de la vía IL-17RA—IL-17A incluyen las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA de la invención, así como las proteínas IL-17RA (así como fragmentos biológicamente activos y proteínas de fusión de la misma, tales como proteínas de fusión IL-17RA-Fc), así como las proteínas de fijación a antígeno, tales como anticuerpos y fragmentos biológicamente activos de los mismos, que se fijan a la IL-17A e impiden que la IL-17A active el IL-17RA, así como las proteínas de fijación a antígeno, tales como anticuerpos y fragmentos biológicamente activos de los mismos, que se fijan a la IL-17F e impiden que la IL-17F active el IL-17RA.

En la presente memoria se describen procedimientos para tratar la patología relacionada con la hepatitis vírica al antagonizar la vía IL-23—receptor de IL-23 (IL-23R), procedimientos para inhibir la fibrosis al antagonizar la vía IL-2—IL-23R, procedimientos para tratar la fibrosis relacionada con la hepatitis vírica al antagonizar la vía IL-23—IL-23R. Al antagonizar la vía IL-23—IL-23R, se impide que la IL-23 induzca la diferenciación de las células Th17 y con esto se acaba limitando la cantidad de IL-17A e IL-17F en circulación, lo que puede reducir la patología relacionada con la hepatitis vírica. Los antagonistas de la vía IL-23—IL-23R incluyen las proteínas de fijación a antígeno, tales como anticuerpos y fragmentos biológicamente activos de los mismos, que se fijan a la IL-23 e impiden que la IL-23 active el IL-23R. Otros antagonistas de la vía IL-23—IL-23R incluyen las proteínas de fijación a antígeno, tales como los anticuerpos y fragmentos biológicamente activos de los mismos, que se fijan al IL-23R e impiden que la IL-23 active el IL-23R. Otros antagonistas de la vía de IL-23—IL-23R incluyen las proteínas IL-23R, así como fragmentos biológicamente activos y proteínas de fusión de las mismas, tales como proteínas de fusión de IL-23R-Fc, que se fijan a la IL-23 e impiden que la IL-23 active el IL-23R.

En la presente memoria se describen procedimientos para tratar la patología asociada a la hepatitis vírica al antagonizar la vía TGF- β —TGF- β RI/TGF- β RII, procedimientos para inhibir la fibrosis al antagonizar la vía TGF- β —TGF- β RI/TGF- β RII, procedimientos para tratar la fibrosis asociada a la hepatitis vírica al antagonizar la vía TGF- β —TGF- β RI/TGF- β RII. Al antagonizar la vía TGF- β —TGF- β RI/TGF- β RII, se impide que el TGF- β induzca el desarrollo de las células Th17 y con ello finalmente se limita la cantidad de IL-17A e IL-17F en circulación, lo que podría reducir la patología asociada a la hepatitis vírica. Los antagonistas de la vía TGF- β —TGF- β RI/TGF- β RII incluyen proteínas de fijación a antígeno, tales como anticuerpos y fragmentos biológicamente activos de los mismos, que se fijan al TGF- β e impiden que el TGF- β active el TGF- β RI y/o el TGF- β RII. Otros antagonistas de la vía TGF- β —TGF- β RI/TGF- β RII incluyen proteínas de fijación a antígeno, tales como anticuerpos y fragmentos biológicamente activos de los mismos, que se fijan al TGF- β RI o al TGF- β RII e impiden que el TGF- β active el TGF- β RI o el TGF- β RII.

En la presente memoria se describen procedimientos para tratar la patología asociada a la hepatitis vírica al antagonizar la vía IL-6—IL-6R, procedimientos para inhibir la fibrosis al antagonizar la vía IL-6—IL-6R, procedimientos para tratar la fibrosis asociada a la hepatitis vírica al antagonizar la vía IL-6—IL-6R. Al antagonizar la vía IL-6—IL-6R se puede reducir la patología relacionada con la hepatitis vírica. Los antagonistas de la vía IL-6—IL-6R incluyen proteínas de fijación a antígeno, tales como anticuerpos y fragmentos biológicamente activos de los mismos, que se fijan a la IL-6 e impiden que la IL-6 active el IL-6R. Otros antagonistas de la vía IL-6—IL-6R incluyen proteínas de fijación a antígeno, tales como anticuerpos y fragmentos biológicamente activos de los mismos, que se fijan al IL-6R e impiden que la IL-6 active el IL-6R.

En la presente memoria se describe la politerapia que utiliza los antagonistas de la vía IL-17RA—IL-17A/IL-17F, de la vía IL-23—IL-23R, de la vía TGF- β —TGF- β RI/TGF- β RII y/o de la vía IL-6—IL-6R mencionadas más arriba en combinación de unas con las otras, así como en politerapia con los tratamientos contra la hepatitis reconocidos en la técnica, tales como, pero sin limitarse a ellos, el interferón y en particular el IFN- α . Se contemplan todas las permutaciones de estas combinaciones.

En la presente memoria se describe una politerapia que utiliza los antagonistas de la vía IL-17RA—IL-17A/IL-17F, de la vía IL-23—IL-23R, de la vía TGF- β —TGF- β RI/TGF- β RII y/o de la vía IL-6—IL-6R mencionadas más arriba en combinación de unas con las otras, así como en combinación con tratamientos contra la hepatitis reconocidos en la técnica, tales como, pero sin limitarse a ellos, el interferón y en particular el IFN- α , así como con agentes antivíricos, tales como, pero sin limitarse a ellos, adefovir, análogos acíclicos del monofosfato de desoxiadenosina (Adefovir, fumarato de tenofovir), enantiómero (–) del análogo de desoxicitidina 2'-desoxi-3'-tiacitidina (lamivudina), análogos de la desoxiguanosina carbocíclica (entecavir), L-nucleósidos (β -L-2'-desoxitimidina, β -L-2'-desoxicitidina y β -L-2'-desoxiadenosina), [(–)- β -2',3'-didesoxi-5-fluoro-3'-tiacitidina] (emtricitabina), dioxalano de 1- β -2,6-diaminopurina (DAPD, amdoxovir), 2'-fluoro-5-metil- β -L-arabinofuranosiluridina (L-FMAU, clevudina), famciclovir y/o penciclovir. Se contemplan todas las permutaciones de estas combinaciones.

Procedimientos diagnósticos

Las proteínas de fijación a antígeno descritas en la presente memoria se pueden utilizar para propósitos diagnósticos con el fin de detectar, diagnosticar o monitorizar enfermedades y/o afecciones relacionadas con la IL-17A o el IL-17RA. La invención da a conocer la detección de la presencia del IL-17RA en una muestra con los procedimientos inmunohistológicos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., Tijssen, 1993, *Practice and Theory of Enzyme Immunoassays*, vol 15 (Eds R. H. Burdon y P. H. van Knippenberg, Elsevier, Amsterdam); Zola, 1987, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, pág. 147-158 (CRC Press, Inc.); Jalkanen et al., 1985, *J. Cell. Biol.* 101: 976-985; Jalkanen et al., 1987, *J. Cell. Biol.* 105: 3087-3096). La detección del IL-17RA se puede realizar *in vivo* o *in vitro*.

Las aplicaciones diagnósticas descritas en la presente memoria incluyen el uso de las proteínas de fijación a antígeno para detectar la expresión del IL-17RA y la fijación de los ligandos al IL-17RA. Los ejemplos de los procedimientos útiles en la detección de la presencia del IL-17RA incluyen los inmunoensayos, tales como el ensayo inmunoenzimático (ELISA) y el radioinmunoensayo (RIA).

Para las aplicaciones diagnósticas, la proteína de fijación a antígeno se marcará típicamente con un grupo marcador detectable. Los grupos marcadores adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, los siguientes: radioisótopos o radionúclidos (p. ej., ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), grupos fluorescentes (p. ej., FITC, rodamina, fósforos de lantánidos), grupos enzimáticos (p. ej., peroxidasa de rábano picante, β -galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina), grupos quimioluminiscentes, grupos biotínico o epítopos polipeptídicos predeterminados que serán reconocidos por un indicador secundario (p. ej., pares de secuencias con cremalleras de leucinas, sitios de fijación para anticuerpos secundarios, dominios de fijación a metales, etiquetas de epítopos). En algunas realizaciones, el grupo marcador se acopla a la proteína de fijación a antígeno a través de brazos espaciadores de diferentes longitudes para reducir el posible impedimento estérico. Se conocen en la técnica distintos métodos para marcar proteínas y se pueden utilizar para realizar la presente invención.

En la presente memoria se describe un procedimiento para identificar una célula o células que expresan el IL-17RA. La proteína de fijación a antígeno se marca con un grupo marcador y se detecta la fijación al IL-17RA de la proteína de fijación a antígeno marcada. La fijación al IL-17RA de la proteína de fijación a antígeno se puede detectar *in vivo*. La proteína de fijación a antígeno unida al IL-17RA se aísla y se mide con los métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Harlow y Lane, 1988, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Nueva York: Cold Spring Harbor (ed. 1991 y suplementos periódicos); John E. Colligan, ed. 1993, *Current Protocols in Immunology*, Nueva York: John Wiley & Sons.

En la presente memoria se describe un procedimiento para detectar la presencia de una molécula problema que compite por la fijación al IL-17RA con las proteínas de fijación a antígeno de la invención. Un ejemplo de tal ensayo implicaría detectar la cantidad de la proteína de fijación a antígeno libre en una solución que contiene una cantidad de IL-17RA en presencia o ausencia de la molécula problema. Un incremento de la cantidad de la proteína de fijación a antígeno libre (a saber, la proteína de fijación a antígeno que no está fijada al IL-17RA) indicaría que la molécula problema es capaz de competir por la fijación al IL-17RA con la proteína de fijación a antígeno. La proteína

de fijación a antígeno se marca con un grupo marcador. Otra alternativa es que se marque la molécula problema y se monitorice la cantidad de la molécula problema libre en presencia y en ausencia de una proteína de fijación a antígeno.

5 El uso de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA en los ensayos *in vitro* para propósitos de investigación se describe dentro de la presente memoria, tal como para inhibir la producción de moléculas tales como, pero sin limitarse a ellas: IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL2, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1 β , TNF α , RANK-L, LIF, PGE2, IL-12, MMP (tales como, pero sin limitarse a ellas, MMP3 y MMP9), GRO α , NO y/o el C-telopéptido y similares. Se pueden utilizar los anticuerpos dirigidos contra un IL-17RA, por ejemplo, para purificar las proteínas IL-17RA mediante cromatografía de inmovilidad.

10 Procedimientos de tratamiento: formulaciones farmacéuticas, vías de administración

En algunas realizaciones, la invención da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una o una serie de las proteínas de fijación a antígeno de la invención junto con un diluyente, vehículo, solubilizante, emulsionante, conservante y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Además, la invención da a conocer procedimientos para tratar un paciente mediante la administración de tal composición farmacéutica. La terminología «paciente» incluye sujetos humanos y animales.

15 Las composiciones farmacéuticas que comprenden una o más proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar para reducir la actividad del IL-17RA. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una o varias proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar para tratar las consecuencias, síntomas y/o la patología asociada a la actividad del IL-17RA. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una o más proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar en los procedimientos de inhibición de la fijación y/o señalización de IL-17A y/o IL-17F sobre el IL-17RA, que comprende proporcionar la proteína de fijación a antígeno de la invención al IL-17RA. En determinadas realizaciones, la proteína de fijación a antígeno inhibe la fijación y/o señalización de IL-17A e IL-17F sobre el IL-17RA. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una o varias proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar en los procedimientos de inhibición de la fijación y/o señalización de la IL-17A, pero no de la IL-17F, sobre el IL-17RA. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una o varias proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar en los procedimientos de inhibición de la fijación y/o señalización de la IL-17F, y no de la IL-17A, sobre el IL-17RA. Los aspectos de la invención incluyen anticuerpos que se fijan específicamente al IL-17RA humano e impiden que la IL-17A y/o la IL-17F se fijen y activen el IL-17RA, o un complejo heterodimérico de IL-17RA e IL-17RC. Los aspectos de la invención incluyen anticuerpos que se fijan específicamente al IL-17RA humano e inhiben la fijación del heterodímero de IL-17A/IL-17F y la activación del IL-17RA, o de un complejo heterodimérico de IL-17RA e IL-17RC. A lo largo de la especificación, cuando se hace referencia a la inhibición de la IL-17A y/o de la IL-17F, se debe saber que esto también incluye la inhibición de los heterodímeros de la IL-17A y la IL-17F. Los aspectos de la invención incluyen anticuerpos que se fijan específicamente al IL-17RA humano e impiden parcial o totalmente que el IL-17RA forme un complejo receptor funcional homodimérico o heterodimérico, tal como, pero sin limitarse a ellos, el complejo IL-17RA—IL-17RC. Los aspectos de la invención incluyen anticuerpos que se fijan específicamente al IL-17RA humano e impiden parcial o totalmente que el IL-17RA forme un complejo receptor funcional homodimérico o heterodimérico, tal como, pero sin limitarse a ellos, el complejo IL-17RA—IL-17RC, y no necesariamente inhibir la fijación de IL-17A y/o IL-17F o un heterodímero IL-17A/IL-17F al IL-17RA o a un complejo receptor heterodimérico de IL-17RA.

40 Las composiciones farmacéuticas que comprenden una o más proteínas de fijación a antígeno de la invención se pueden utilizar para el tratamiento de las consecuencias, síntomas y/o la patología asociada a la actividad del IL-17RA. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una o más proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar para inhibir la producción de una o varias entre citocina inflamatoria, quimiocina, metaloproteinasa de la matriz u otra molécula asociada a la activación del IL-17RA, que comprende la administración de una proteína de fijación al antígeno IL-17RA. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una o más proteínas de fijación a antígeno se pueden utilizar en los procedimientos para inhibir la producción de IL-6, IL-8, GM-CSF, NO, MMP, PGE2, RANKL y/o C-telopéptido y similares.

50 Las composiciones farmacéuticas que comprenden una o varias proteínas de fijación a antígeno de la invención se pueden utilizar para tratar enfermedades y afecciones que incluyen, pero sin limitarse a ellas, inflamación, enfermedad autoinmunitaria, artritis, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil de comienzo sistémico, espondilitis anquilosante juvenil, artritis psoriásica juvenil, esclerodermia juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide de comienzo sistémico, espondilitis anquilosante, dermatomiositis, artritis psoriásica, esclerodermia, polimiositis, sarcoidosis, psoriasis, psoriasis en placas, dermatitis atópica, aterosclerosis, lupus eritematoso disseminado (LED), enteropatías inflamatorias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, celiaquía, esclerosis múltiple (EM), asma, EPOC y EICH.

Preferiblemente, los materiales de formulación aceptables no son tóxicos para los destinatarios en las dosis y concentraciones empleadas. En realizaciones específicas, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA de la invención.

Preferiblemente, los materiales de formulación aceptables no son tóxicos para los destinatarios en las dosis y concentraciones empleadas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede contener materiales de formulación para modificar, mantener o preservar, por ejemplo, el pH, la osmolaridad, la viscosidad, la transparencia, el color, la isotonicidad, el olor, la esterilidad, la estabilidad, la velocidad de disolución o liberación, la adsorción o la penetración de la composición. En tales realizaciones, los materiales de formulación adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tales como ácido ascórbico, sulfito de sodio o hidrogenosulfito de sodio); tampones (tales como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos); voluminadores (tales como manitol o glicina); quelantes (tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)); agente complejante (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, β -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina); sustancias de relleno; monosacáridos; disacáridos; y otros glúcidos (tales como glucosa, manosa o dextrinas); proteínas (tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas); colorantes, saborizantes y diluyentes; emulsionantes; polímeros hidrófilos (tales como polivinilpirrolidona); polipéptidos de baja masa molecular; contraiones formadores de sales (tales como sodio); conservantes (tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenético, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno); solventes (tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol); glúcidos polialcohólicos (tales como manitol o sorbitol); agentes de suspensión; tensioactivos o humectantes (tales como plurónicos, PEG, ésteres de sorbitano, polisorbatos tales como polisorbato 20, polisorbato, tritón, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); estabilizantes (tales como sacarosa o sorbitol); potenciadores de la tonicidad (tales como haluros de metales alcalinos, preferiblemente cloruro de sodio o de potasio, sorbitol, manitol); vehículos para dispensación; diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos. Véase, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18.^a edición, (A. R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

La composición farmacéutica óptima la determinará el experto en la técnica en función de, por ejemplo, la vía de administración deseada, el formato de dispensación y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, véase más arriba. Tales composiciones pueden influir en el estado físico, estabilidad, velocidad de la liberación *in vivo* y velocidad de la eliminación *in vivo* de las proteínas de fijación a antígeno de la invención. El vehículo o excipiente principal en una composición farmacéutica puede ser de naturaleza acuosa o bien no acuosa. Por ejemplo, un vehículo o excipiente adecuado puede ser agua para la inyección, solución salina fisiológica o líquido cefalorraquídeo artificial, posiblemente complementado con otros materiales habituales de las composiciones para la administración parenteral. Otros vehículos de ejemplo son la solución salina tamponada neutra o la solución salina mezclada con seroalbúmina. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender tampón Tris de aproximadamente pH 7,0-8,5, o tampón acetato de aproximadamente pH 4,0-5,5 y puede además incluir sorbitol o un sustituto adecuado del mismo. Las composiciones de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA se pueden preparar para el almacenamiento mezclando la composición seleccionada que tiene el grado de pureza deseado con agentes de formulación opcionales (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, véase más arriba) en forma de una torta liofilizada o una solución acuosa. Además, el producto de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA se puede formular como un liofilizado utilizando los excipientes adecuados, tales como sacarosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden seleccionar para la administración parenteral. Otra alternativa es que las composiciones se pueden seleccionar para la inhalación o para la administración por el tubo digestivo, tal como por vía oral. La preparación de tales composiciones farmacéuticamente aceptables está dentro de los conocimientos de la técnica.

Los componentes de formulación están presentes preferiblemente en concentraciones que son aceptables para el sitio de administración. En algunas realizaciones se utilizan tampones para mantener la composición a pH fisiológico o a un pH ligeramente más bajo, típicamente dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

Cuando se contempla la administración parenteral, las composiciones terapéuticas para el uso en esta invención se pueden dar a conocer en forma de una solución acuosa aceptable para la vía parenteral, sin pirógenos, que comprende la proteína de fijación al antígeno IL-17RA deseada en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo particularmente adecuado para la inyección parenteral es agua destilada estéril en la que la proteína de fijación al antígeno IL-17RA se formula como una solución isotónica estéril, conservada adecuadamente. La preparación puede implicar la formulación de la molécula deseada con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bioerosionables, compuestos poliméricos (tal como ácido poliláctico o ácido poliglucólico), perlas o liposomas, que pueden proporcionar la liberación controlada o continua del producto que se puede administrar a través de una inyección de liberación prolongada. En algunas realizaciones también se puede utilizar el ácido hialurónico, que tiene el efecto de favorecer la duración constante en la circulación. Se pueden utilizar dispositivos de administración de fármacos implantables para introducir la proteína de fijación a antígeno deseada.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para inhalación. En estas realizaciones, las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA se formulan ventajosamente como un polvo inhalable seco. Las soluciones para inhalación de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA se pueden formular también con un propulsor para la administración en aerosol. Las soluciones pueden estar nebulizadas. Por lo tanto, los procedimientos de formulación y de administración pulmonar se describen adicionalmente en la solicitud de patente internacional publicada como

WO 1994/020069, que describe la dispensación pulmonar de proteínas modificadas químicamente. También se contempla que las formulaciones se pueden administrar por vía oral. Las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que se administran de esta manera se pueden formular con o sin los vehículos habitualmente utilizados en la formulación de formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos y cápsulas. En determinadas realizaciones se puede diseñar una cápsula para liberar la porción activa de la formulación en el punto del tubo digestivo cuando la biodisponibilidad se eleva al máximo y la degradación presistémica se disminuye al mínimo. Se pueden incluir otros agentes para facilitar la adsorción de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA. También se pueden emplear diluyentes, saborizantes, ceras de bajo punto de fusión, aceites vegetales, lubricantes, agentes de suspensión, desintegrantes de comprimidos y aglutinantes.

- 5
10
15
- Una composición farmacéutica de la invención se da a conocer preferiblemente para comprender una cantidad eficaz de una o varias proteínas de fijación al antígeno IL-17RA en una mezcla con excipientes no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Al disolver los comprimidos en agua estéril u otro vehículo adecuado, se pueden preparar soluciones en forma de dosis unitaria. Los excipientes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio, lactosa o fosfato de calcio; o aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; o lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

- 20
25
30
- Otras composiciones farmacéuticas serán evidentes para los expertos en la técnica, entre ellas las formulaciones que incluyen proteínas de fijación al antígeno IL-17RA en formulaciones de liberación prolongada. Los expertos en la técnica también conocen las técnicas para formular una serie de medios de administración prolongada diferentes, tales como los vehículos de liposomas, micropartículas bioerosionables o perlas porosas e inyecciones de liberación prolongada. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional publicada como WO 1993/015722, que describe la liberación controlada de micropartículas poliméricas porosas para la administración de composiciones farmacéuticas. Las preparaciones de liberación prolongada pueden incluir matrices de polímeros semipermeables en forma de artículos con forma, p. ej., películas o microcápsulas. Las matrices de liberación prolongada pueden incluir poliésteres, hidrogeles, polilactidas (como se describe en la patente de los EE. UU. n.º 3.773.919 y la publicación de la solicitud de patente europea n.º EP 058481), copolímeros del ácido L-glutámico y γ -etil-L-glutamato (Sidman et al., 1983, *Biopolymers* 2: 547-556), poli(2-hidroxietil-metacrilato) (Langer et al., 1981, *J. Biomed. Mater. Res.* 15: 167-277 y Langer, 1982, *Chem. Tech.* 12: 98-105), etilvinilacetato (Langer et al., 1981, véase más arriba) o ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico (publicación de solicitud de patente europea n.º EP 133.988). Las composiciones de liberación prolongada también pueden incluir liposomas que se pueden preparar mediante cualquiera de los diferentes procedimientos conocidos en la técnica. Véase, p. ej., Eppstein et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 3688-3692; publicaciones de las solicitudes de patente europea n.º EP 036.676, EP 088.046 y EP 143.949.

- 35
- Las composiciones farmacéuticas utilizadas para la administración *in vivo* se dan a conocer típicamente como preparaciones estériles. La esterilización se puede realizar mediante la filtración a través de las membranas de filtración estériles. Cuando se liofiliza la composición, la esterilización con este procedimiento se puede llevar a cabo antes o después de la liofilización y de la reconstitución. Las composiciones para la administración parenteral se pueden conservar en forma liofilizada o en una solución. Las composiciones parenterales se colocan por lo general en un contenedor que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial de solución intravenosa con un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica.

- 40
- En la presente memoria se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA, que se pueden utilizar como composiciones farmacéuticas, como se describe en la solicitud de patente internacional publicada como WO 2006/138181. En la presente memoria se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA en la que la concentración de sales total es de menos de 150 mM.

- 45
50
- Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que además comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA y uno o varios polioles y/o uno o varios tensioactivos. Las formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA pueden comprender una proteína de fijación al antígeno IL-17RA, en la que la concentración de sales total es de menos de 150 mM, que además comprende uno o varios excipientes que incluyen, pero sin limitarse a ellos, sales farmacéuticamente aceptables; equilibrantes osmóticos (agentes de tonicidad); tensioactivos, polioles, antioxidantes; antibióticos; antimicóticos; voluminadores; lioprotectores; antiespumantes; quelantes; conservantes; colorantes; y analgésicos. Las formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA pueden comprender una proteína de fijación al antígeno IL-17RA y uno o varios agentes diferentes farmacéuticamente activos.

- 55
60
- Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA de la invención, en donde la proteína de fijación al antígeno IL-17RA tiene una capacidad de tamponamiento por unidad de volumen por unidad de pH de al menos la de aproximadamente: tampón de acetato de sodio a 2,0 o 3,0 o 4,0 o 5,0 o 6,50 u 8,00 o 10,0 o 15,0 o 20,0 o 30,0 o 40,0 o 50,0 o 75,0 o 100 o 125 o 150 o 200 o 250 o 300 o 350 o 400 o 500 o 700 o 1000 o 1500 o 2000 o 2500 o 3000 o 4000 o 5000 mM en agua pura sobre el margen de pH de 5,0 a 4,0 o de pH de 5,0 a 5,5, o al menos 2,0 mM, o al menos 3,0 mM, o al menos 4,0 mM o al menos 5,0 mM, o al menos 7,5 mM o al menos 10 mM o al menos 20 mM.

Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA en donde, exclusivo de la capacidad tamponante de la proteína, la capacidad tamponante por unidad de volumen por unidad de pH de la formulación puede ser igual o menor que la del tampón de acetato de sodio a 1,0 o 1,5 o 2,0 o 3,0 o 4,0 o 5,0 mM en agua pura sobre el margen de pH de 4,0 a 5,0 o de pH de 5,0 a 5,5, u opcionalmente de menos de 1,0 mM, 5
opcionalmente de menos de 2,0 mM, opcionalmente de menos de 2,5 mM, opcionalmente de menos de 3,0 mM y opcionalmente de menos de 5,0 mM.

Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA de la invención, en donde sobre el margen de ± 1 unidad de pH del pH de la formulación, la capacidad tamponante de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA es al menos aproximadamente: 10
1,00 o 1,50 o 1,63 o 2,00 o 3,00 o 4,00 o 5,00 o 6,50 u 8,00 o 10,0 o 15,0 o 20,0 o 30,0 o 40,0 o 50,0 o 75,0 o 100 o 125 o 150 o 200 o 250 o 300 o 350 o 400 o 500 o 700 o 1000 o 1500 o 2000 o 3000 o 4000 o 5000 mEq/l por unidad de pH, opcionalmente al menos aproximadamente 1,00, opcionalmente al menos aproximadamente 1,50, opcionalmente al menos aproximadamente 1,63, opcionalmente al menos aproximadamente 2,00, opcionalmente al menos aproximadamente 3,00, opcionalmente al menos aproximadamente 5,0, opcionalmente al menos aproximadamente 10,0 y opcionalmente al menos aproximadamente 20,0. En la presente memoria se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA, en donde sobre el margen de ± 1 unidad de pH del pH de la formulación, exclusivo de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA, la capacidad tamponante por unidad de volumen por unidad de pH de la formulación es igual o menor a la del tampón de acetato de sodio a 0,50 o 1,00 o 1,50 o 2,00 o 3,00 o 4,00 o 5,00 o 6,50 u 8,00 o 10,0 o 20,0 o 25,0 mM en agua pura sobre el margen de pH de 5,0 a 4,0 o de pH de 5,0 a 5,5. 15
20

Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA, en donde sobre un margen de ± 1 unidad de pH de un pH deseado, la proteína proporciona al menos aproximadamente el 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99,5% de la capacidad tamponante de la formulación, opcionalmente al menos aproximadamente el 75%, 25
opcionalmente al menos aproximadamente el 85%, opcionalmente al menos aproximadamente el 90%, opcionalmente al menos aproximadamente el 95%, opcionalmente al menos aproximadamente el 99% de la capacidad tamponante de la formulación.

Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA, en donde la concentración de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA está entre aproximadamente: 20 y 400, o 20 y 300, o 20 y 250, o 20 y 200, o 20 y 150 mg/ml, opcionalmente entre 30
aproximadamente 20 y 400 mg/ml, opcionalmente entre aproximadamente 20 y 250, y opcionalmente entre aproximadamente 20 y 150 mg/ml.

Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA, en donde el pH mantenido por la acción tamponante de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA está entre aproximadamente: 3,5 y 8,0, o 4,0 y 6,0, o 4,0 y 5,5, o 4,0 y 5,0, 35
opcionalmente entre aproximadamente 3,5 y 8,0, y opcionalmente entre aproximadamente 4,0 y 5,5.

Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA, en donde la concentración de sales es de menos de: 150 mM o 125 mM o 100 mM o 75 mM o 50 mM o 25 mM, opcionalmente 150 mM, opcionalmente 125 mM, opcionalmente 100 mM, 40
opcionalmente 75 mM, opcionalmente 50 mM y opcionalmente 25 mM.

Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA y una o varias sales; polioles; tensioactivos; equilibrantes osmóticos; agentes de tonicidad; antioxidantes; antibióticos; antimicóticos; voluminadores; lioprotectores; antiespumantes; quelantes; conservantes; colorantes; analgésicos; u otros agentes farmacéuticos; todos ellos farmacéuticamente 45
aceptables.

Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA y uno o varios polioles farmacéuticamente aceptables en una cantidad que es hipotónica, isotónica o hipertónica, preferiblemente aproximadamente isotónica, en particular preferiblemente isotónica, tales como, pero sin limitarse a ellos, uno cualquiera o varios de sorbitol, manitol, sacarosa, trehalosa o 50
glicerol, opcionalmente aproximadamente sorbitol al 5%, manitol al 5%, sacarosa al 9%, trehalosa al 9% o glicerol al 2,5%.

Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA que además comprende un tensioactivo, preferiblemente uno o varios de polisorbato 20, polisorbato 80, otros ésteres de ácidos grasos de sorbitano, polietoxilatos y poloxámero 188, 55
preferiblemente polisorbato 20 o polisorbato 80, opcionalmente polisorbato 20 o polisorbato 80 de aproximadamente 0,001 al 0,1%, opcionalmente polisorbato 20 o polisorbato 80 del 0,002 al 0,02%, u opcionalmente polisorbato 20 o polisorbato 80 del 0,002 al 0,02%.

Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una

proteína de fijación al antígeno IL-17RA, en donde la formulación está estéril y es adecuada para el tratamiento de un sujeto humano o no humano.

5 Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA y un solvente, en donde la proteína de fijación al antígeno IL-17RA tiene una capacidad tamponante por unidad de volumen por unidad de pH de al menos la del acetato de sodio a 4,0 mM en agua sobre el margen de pH de 4,0 a 5,0 o de pH de 5,0 a 5,5, en donde la capacidad tamponante por unidad de volumen de la formulación exclusiva de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA es igual a o menor que la del acetato de sodio a 2,0 mM en agua sobre los mismos márgenes preferiblemente determinados de la misma manera.

10 Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA y un solvente, en donde en el pH de la formulación, la capacidad tamponante de la proteína es al menos de 1,63 mEq/l para un cambio de pH de la formulación de ± 1 unidad de pH, en donde la capacidad tamponante de la formulación, exclusiva de la proteína, es igual o menor de 0,81 mEq/l al pH de la formulación para un cambio de pH de ± 1 unidad de pH.

15 Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA que comprenden una proteína de fijación al antígeno IL-17RA, en donde la formulación está en la forma de un liofilizado que tras la reconstitución proporciona una formulación de acuerdo con cualquiera de lo anteriormente dicho o de lo que viene a continuación.

20 Se describen formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA en un kit que comprende uno o varios viales que contienen una formulación autotamponada de proteína de fijación al antígeno IL-17RA o un liofilizado de una formulación autotamponada de proteína de fijación al antígeno IL-17RA de acuerdo con cualquiera de lo anteriormente dicho o de lo que viene a continuación, e instrucciones referentes al uso de las mismas.

Se describe un procedimiento para preparar una formulación autotamponada de proteína de fijación al antígeno IL-17RA o un liofilizado de la misma de acuerdo con cualquiera de lo anteriormente dicho o de lo que viene a continuación, que comprende retirar el tampón residual con un contraíón.

25 Se describe un procedimiento para preparar una formulación autotamponada de proteína de fijación al antígeno IL-17RA o un liofilizado de la misma de acuerdo con cualquiera de lo anteriormente dicho o de lo que viene a continuación, que comprende retirar el tampón residual con uno cualquiera o varios de lo siguiente en presencia de un contraíón: cromatografía, diálisis y/o filtración de flujo tangencial.

30 Se describe un procedimiento para preparar una formulación autotamponada de proteína de fijación al antígeno IL-17RA o un liofilizado de la misma de acuerdo con cualquiera de lo anteriormente dicho o de lo que viene a continuación, que comprende retirar el tampón residual con filtración de flujo tangencial.

35 Se describe un procedimiento para preparar una formulación autotamponada de proteína de fijación al antígeno IL-17RA o un liofilizado de la misma de acuerdo con cualquiera de lo anteriormente dicho o de lo que viene a continuación, que comprende una etapa de diálisis contra una solución a un pH por debajo del de la preparación y, si es necesario, ajustar el pH después mediante la adición de ácido diluido o base diluida.

40 Como se explicó más arriba, algunas composiciones proteicas autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA, en particular composiciones farmacéuticas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA, que comprenden, además de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA, uno o varios excipientes tales como los descritos con fines ilustrativos en este apartado y en otras partes de la presente memoria. Se pueden utilizar excipientes en la invención en este sentido para una amplia variedad de propósitos, tales como ajustar las propiedades físicas, químicas o biológicas de las formulaciones, tales como el ajuste de la viscosidad, y/o los procedimientos de la invención para mejorar la eficacia y/o para estabilizar tales formulaciones y procedimientos contra la degradación y el deterioro debido a, por ejemplo, tensiones que se producen durante la fabricación, el transporte, el almacenamiento, la preparación antes del uso, la administración y a partir de entonces.

45 Están disponibles una serie de exposiciones sobre los materiales y procedimientos de formulación y estabilización de proteínas útiles en este sentido, tales como Arakawa et al., «Solvent interactions in pharmaceutical formulations», *Pharm. Res.* 8(3): 285-91 (1991); Kendrick et al., «Physical stabilization of proteins in aqueous solution» en: *RATIONAL DESIGN OF STABLE PROTEIN FORMULATIONS: THEORY AND PRACTICE*, Carpenter y Manning, eds. *Pharmaceutical Biotechnology*. 13: 61-84 (2002) y Randolph et al., «Surfactant-protein interactions», *Pharm. Biotechnol.* 13: 159-75 (2002), particularmente en las partes relevantes sobre los excipientes y procedimientos de lo mismo para formulaciones autotamponadas de proteínas de acuerdo con la invención actual, en especial como productos y procedimientos farmacéuticos de proteínas para usos médicos humanos y/o veterinarios.

En la tabla 3 se recogen diferentes excipientes útiles en la invención y se describen además más adelante.

Tabla 3: Tipos de excipientes y sus funciones

Tipo	Función	
	Líquidos	Liofilizados
Agentes de tonicidad / Estabilizantes	Proporciona isotonicidad a la formulación para que sea adecuada para la inyección. Los ejemplos incluyen polioles, sales y aminoácidos. Ayudan a mantener la proteína en un estado más compacto (polioles). Disminuyen al mínimo las interacciones electroestáticas entre proteínas en solución (sales).	Los estabilizantes incluyen crio- y lioprotectores. Los ejemplos incluyen polioles, azúcares y polímeros. Los crioprotectores protegen a las proteínas de las tensiones de la congelación. Los lioprotectores estabilizan las proteínas en el estado de liofilización.
Voluminadores	No aplicable	Se usan para mejorar el acabado del producto y para impedir que exploten. Proporciona fuerza estructural a la torta de liofilización. Los ejemplos incluyen el manitol y la glicina.
Tensioactivos	Impiden/controlan la agregación, la formación de partículas y la absorción del fármaco a la superficie. Los ejemplos incluyen el polisorbato 20 y el 80.	Se emplean si se produce el problema de agregación durante la liofilización. Pueden servir para reducir el tiempo de reconstitución. Los ejemplos incluyen el polisorbato 20 y el 80.
Antioxidantes	Controlan la oxidación de la proteína	No se suelen emplear, las reacciones moleculares en la torta liofilizada se retrasan enormemente.
Iones metálicos / Quelantes	Se incluye un ion metálico específico en una formulación líquida sólo como cofactor. Los cationes divalentes, tales como el cinc y el magnesio, se utilizan en las formulaciones de suspensión. Se utilizan quelantes para inhibir las reacciones catalizadas por los iones de metales pesados.	Se pueden incluir si se incluye un ion metálico específico sólo como cofactor. Los quelantes no se suelen necesitar en las formulaciones liofilizadas.
Conservantes	Particularmente importantes para las formulaciones en multidosis. Protege contra el crecimiento microbiano. Ejemplo: alcohol bencílico.	Solo para formulaciones en multidosis. Proporciona protección contra el crecimiento microbiano en la formulación. Normalmente se incluye en el diluyente de reconstitución (p. ej., bWFI).

Las sales se pueden utilizar de acuerdo con determinadas realizaciones de la invención para, por ejemplo, ajustar la fuerza iónica y/o la isotonicidad de una formulación autotamponada y/o para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad física de una proteína autotamponante u otro ingrediente de una composición de proteína autotamponante de acuerdo con la invención.

Como se sabe bien, los iones pueden estabilizar el estado nativo de las proteínas mediante su fijación a los restos cargados de la superficie de las proteínas y el apantallamiento de los grupos polares y cargados de la proteína, con lo que se reduce la fuerza de sus interacciones electroestáticas, atractivas y repulsivas. Los iones también pueden estabilizar el estado desnaturado de una proteína mediante la fijación, en particular, a los enlaces peptídicos desnaturados (-CONH) de la proteína. Además, la interacción iónica con los grupos cargados y los polares en una proteína también puede reducir las interacciones electroestáticas intermoleculares y con ello impedir o reducir la agregación y la insolubilidad de las proteínas.

Las especies iónicas difieren significativamente respecto a su efecto sobre las proteínas. Se han desarrollado varias clasificaciones de los iones y sus efectos sobre las proteínas que se pueden utilizar para formular composiciones de proteínas autotamponantes de acuerdo con la invención. Un ejemplo es la serie de Hofmeister, que ordena los solutos iónicos y no iónicos polares en función de su efecto sobre la estabilidad conformacional de las proteínas en la solución. Los solutos estabilizantes se denominan «cosmótopos». Los solutos desestabilizantes se denominan caótopos. Los cosmótopos se suelen utilizar a concentraciones elevadas (p. ej., sulfato de amonio a > 1 M) para precipitar las proteínas de la solución («precipitación con sal»). Los caótopos se suelen utilizar para desnaturar y/o solubilizar las proteínas («solubilización por salinización»). La eficacia relativa de los iones para solubilizar o precipitar con sal define su posición en la serie de Hofmeister.

Además de su utilidad y sus inconvenientes (como se explica más arriba), las sales también son eficaces para reducir la viscosidad de las formulaciones de proteínas y se pueden utilizar en la invención con ese propósito.

Para mantener la isotonicidad en una formulación parenteral de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención, mejorar la solubilidad y/o estabilidad de la proteína, mejorar las características de viscosidad, evitar los efectos perjudiciales de las sales sobre la estabilidad y agregación de las proteínas, e impedir la degradación de las proteínas mediada por sales, la concentración de sal en las formulaciones autotamponadas de acuerdo con diferentes realizaciones preferidas de la invención es de menos de 150 mM (para los iones monovalentes) y de 150 mEq/l para los iones multivalentes. En este sentido, en determinadas realizaciones particularmente preferidas de la invención, la concentración total de sales es de aproximadamente 75 mEq/l a aproximadamente 140 mEq/l.

10 Los aminoácidos libres se pueden utilizar en formulaciones autotamponadas de fijación al antígeno IL-17RA de acuerdo con diferentes realizaciones de la invención como agentes voluminadores, estabilizantes y antioxidantes, así como otros usos estándares. Sin embargo, los aminoácidos incluidos en las formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA no proporcionan una acción tamponante. Por este motivo, los que tienen una capacidad de tamponamiento significativa, o bien no se emplean, o bien no se emplean a un pH alrededor del cual tienen una actividad tamponante significativa, o bien se utilizan a una concentración baja de tal forma que, como resultado, su capacidad de tamponamiento en la formulación no es significativa. Este es en particular el caso de la histidina y de otros aminoácidos que se utilizan con frecuencia como tampones en las formulaciones farmacéuticas.

20 Sujetas a la consideración antedicha, la lisina, la prolina, la serina y la alanina se pueden utilizar para estabilizar las proteínas de una formulación. La glicina es útil en la liofilización para garantizar que la estructura y las propiedades de la torta son las correctas. La arginina puede ser útil para inhibir la agregación de las proteínas, tanto en formulaciones líquidas como liofilizadas. La metionina es útil como antioxidante.

25 Los polioles incluyen azúcares, p. ej., manitol, sacarosa y sorbitol, y alcoholes polihídricos tales como, por ejemplo, glicerol y propilenglicol y, con el propósito de discutirlos en la presente memoria, polietilenglicol (PEG) y las sustancias relacionadas. Los polioles son cosmótopos. Son estabilizantes útiles en formulaciones líquidas y liofilizadas para proteger las proteínas de los procedimientos de degradación física y química. Los polioles también son útiles para ajustar la tonicidad de las formulaciones.

30 Entre los polioles útiles para seleccionar realizaciones de la invención se encuentra el manitol, que se suele utilizar para asegurar la estabilidad estructural de la torta en las formulaciones liofilizadas. Asegura la estabilidad estructural a la torta. Por lo general, se utiliza con lioprotector, p. ej., la sacarosa. El sorbitol y la sacarosa se encuentran entre los agentes preferidos para ajustar la tonicidad y como estabilizantes para proteger contra las tensiones de la liofilización durante el transporte o la preparación de graneles durante el procedimiento de fabricación. La reducción de los azúcares (que contienen grupos cetona o aldehído libres), tales como glucosa y lactosa, puede glucar los restos de arginina y lisina de la superficie. Por lo tanto, no se suelen encontrar entre los polioles preferidos para el uso de acuerdo con la invención. Además, los azúcares que forman tales especies reactivas, tales como la sacarosa, que se hidroliza a fructosa y glucosa en condiciones ácidas, y en consecuencia ocasiona la glucación, tampoco se encuentra entre los aminoácidos preferidos de la invención en este sentido. El PEG es útil para estabilizar las proteínas y como crioprotector, y se puede utilizar en la invención en este sentido, tal como está en Recombinate®.

40 Las formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA pueden además comprender tensioactivos. Las moléculas de proteína pueden ser propensas a adsorberse sobre las superficies y a la desnaturalización y agregación consecuentes en las interfases aire-líquido, sólido-líquido y líquido-líquido. Estos efectos se escalan por lo general inversamente a la concentración de proteína. Estas interacciones perjudiciales se escalan por lo general inversamente a la concentración de proteína y empeoran típicamente con la agitación física, tal como la generada durante el transporte y la manipulación de un producto.

45 Los tensioactivos se utilizan por sistema para prevenir, disminuir al mínimo o reducir la adsorción a las superficies. Los tensioactivos útiles de la invención en este sentido incluyen polisorbato 20, polisorbato 80, otros ésteres de ácidos grasos de polietoxilatos de sorbitano, y poloxámero 188.

50 Los tensioactivos también se utilizan de forma habitual para controlar la estabilidad conformacional de las proteínas. El uso de los tensioactivos, en este sentido es específico de la proteína, ya que lo típico es que un tensioactivo dado estabilice algunas proteínas y desestabilice otras.

55 Los polisorbatos son sensibles a la degradación oxidativa y a menudo, cuando se suministran, contienen una cantidad de peróxidos suficiente para oxidar las cadenas laterales de las proteínas, en especial de la metionina. En consecuencia, los polisorbatos se deben utilizar con cuidado y, cuando se utilizan, deben emplearse a su concentración eficaz más baja. En este sentido, los polisorbatos ejemplifican la regla general de que los excipientes se deben utilizar a su concentración eficaz más baja.

Las formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA pueden además comprender uno o más antioxidantes. Hasta cierto punto, se puede impedir la oxidación perjudicial de las proteínas en las formulaciones farmacéuticas si se mantiene la concentración de oxígeno y temperatura ambientales adecuadas, y se

evita la exposición a la luz. Los excipientes antioxidantes se pueden utilizar también para impedir la degradación oxidativa de las proteínas. Entre los antioxidantes útiles en este sentido se encuentran los reductores, depuradores de oxígeno/radicales libres y los quelantes. Los antioxidantes para ser usados en las formulaciones de proteínas terapéuticas de acuerdo con la invención son preferiblemente hidrosolubles y mantienen su actividad a lo largo de la vida útil de un producto. El EDTA es un antioxidante preferido de acuerdo con la invención en este sentido y se puede utilizar en la invención esencialmente del mismo modo que se ha utilizado en las formulaciones del factor ácido de crecimiento del fibroblastos y en los productos tales como Kineret® y Ontak®.

Los antioxidantes pueden dañar a las proteínas. Por ejemplo, los reductores, tales como el glutatión en particular, pueden alterar los puentes disulfuro intramoleculares. Así pues, los antioxidantes para ser usados en la invención se seleccionan para, entre otras cosas, eliminar o reducir suficientemente la posibilidad de que ellos mismos dañen las proteínas de la formulación.

Las formulaciones pueden incluir iones metálicos que son cofactores de proteínas y que son necesarios para formar complejos de coordinación de proteínas, tales como el cinc necesario para formar ciertas suspensiones de insulina. Los iones metálicos pueden inhibir algunos procedimientos que degradan las proteínas. Sin embargo, los iones metálicos también catalizan los procedimientos físicos y químicos que degradan las proteínas.

Los iones de magnesio (10 a 120 mM) se pueden utilizar para inhibir la isomerización del ácido aspártico en ácido isoaspártico. Los iones de Ca^{2+} (hasta 100 mM) incrementan la estabilidad de la desoxirribonucleasa humana (rhDNasa, Pulmozyme®). Sin embargo, Mg^{2+} , Mn^{2+} y Zn^{2+} desestabilizan la rhDNasa. De igual forma, Ca^{2+} y Sr^{2+} estabilizan el factor VIII, puede desestabilizarse por Mg^{2+} , Mn^{2+} y Zn^{2+} , Cu^{2+} y Fe^{2+} , y su agregación se puede incrementar por los iones de Al^{3+} .

Las formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA pueden además comprender uno o varios conservantes. Los conservantes son necesarios cuando se desarrollan formulaciones parenterales de multidosis que implican más de una extracción del mismo contenedor. Su función principal es inhibir el crecimiento microbiano y asegurar la esterilidad del producto a lo largo de su vida útil o los términos de uso del producto farmacológico. Los conservantes utilizados de forma habitual incluyen alcohol bencílico, fenol y m-cresol. Aunque los conservantes se llevan usando desde hace mucho con soluciones parenterales de moléculas pequeñas, cuesta trabajo desarrollar formulaciones de proteínas que incluyan conservantes. Los conservantes casi siempre tienen un efecto desestabilizador (agregación) sobre las proteínas, y esto se ha convertido en un factor importante al limitar su uso en las formulaciones de proteína en multidosis. Hasta la fecha, la mayoría de los fármacos proteicos se han formulado sólo para un único uso. Sin embargo, cuando se pueden formular en multidosis, tienen la ventaja añadida de ser cómodos para el paciente e incrementar la capacidad de comercialización. Un buen ejemplo es el de la hormona de crecimiento humana (hGH), en la que el desarrollo de las formulaciones preservadas ha conducido la comercialización de presentaciones de plumas inyectoras multiuso más cómodas. En el mercado están actualmente disponibles al menos cuatro dispositivos de pluma inyectora que contienen las formulaciones preservadas de hGH. Norditropin® (líquido, Novo Nordisk), Nutropin AQ® (líquido, Genentech) y Genotropin (líoofilizado: cartucho de cámara dual, Pharmacia & Upjohn) contienen fenol, mientras que Somatrop® (Eli Lilly) se formula con m-cresol.

Hay que considerar varios aspectos durante la formulación y el desarrollo de las formas farmacéuticas preservadas. Hay que optimizar la concentración eficaz de conservante en el producto farmacológico. Esto requiere la comprobación de un conservante dado en la forma farmacéutica con márgenes de concentración que confieren una eficacia antimicrobiana sin comprometer la estabilidad de la proteína. Por ejemplo, se cribaron con éxito tres conservantes en el desarrollo de una formulación líquida para el receptor (tipo I) de la interleucina 1 mediante la calorimetría de barrido diferencial (DSC, por su nombre en inglés). Los conservantes se ordenaron según su impacto sobre la estabilidad a las concentraciones que se suelen utilizar en los productos comerciales.

Como podría esperarse, el desarrollo de las formulaciones líquidas que contienen conservantes son más difíciles que las formulaciones liofilizadas. Los productos liofilizados se pueden liofilizar sin el conservante y se reconstituyen con un conservante que contiene diluyente en el momento de su uso. Esto acorta el tiempo que un conservante está en contacto con la proteína, lo que disminuye significativamente al mínimo los riesgos de estabilidad asociados. Con las formulaciones líquidas, la eficacia y estabilidad del conservante se ha de mantener durante toda la semivida del producto (aproximadamente de 18 a 24 meses). Un punto importante a destacar es que la eficacia del conservante se tiene que demostrar en la formulación final que contiene el fármaco activo y todos los componentes del excipiente.

Las formulaciones autotamponadas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA se diseñarán por lo general para vías y procedimientos de administración específicos, para dosis de administración y frecuencias de administración específicas, para tratamientos específicos de enfermedades específicas, con márgenes de biodisponibilidad y persistencia, entre otras cosas.

Así pues, las formulaciones se pueden diseñar de acuerdo con la invención para la administración por cualquier vía adecuada, que incluyen, pero sin limitarse a ellas, las vías oral, ótica, oftálmica, rectal y vaginal, y mediante las vías parenterales, que incluyen la inyección intravenosa y la intraarterial, inyección intramuscular e inyección subcutánea.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden fabricar con procedimientos convencionales bien

conocidos para fabricar, formular y utilizar proteínas, en particular las proteínas farmacéuticas. Se describen procedimientos para preparar las composiciones, que comprenden el uso de contraiones para retirar los agentes tamponantes residuales. En este sentido, la terminología contraión es cualquier constituyente polar o cargado que actúa para que el tampón sea desplazado de la composición durante su preparación. Los contraiones útiles en este sentido incluyen, por ejemplo, glicina, cloruro, sulfato y fosfato. La terminología contraión en este sentido se utiliza para significar esencialmente la misma cosa que ion de desplazamiento.

5

En este sentido, los tamponantes sobrantes se pueden retirar con los contraiones, mediante una serie de procedimientos bien conocidos que incluyen, pero sin limitarse a ellos, los procedimientos estándares de la diálisis y los procedimientos basados en la difusión a través de membranas de gran resolución, tales como la diafiltración con flujo tangencial. En este sentido, los procedimientos para la retirada del tampón residual que emplean un contraión también, en algunos casos, se pueden realizar con la cromatografía de exclusión por tamaños.

10

Las composiciones se pueden preparar mediante un procedimiento que implica la diálisis contra una solución sin tamponar a un pH por debajo del de la preparación que contiene la proteína autotamponante. La solución sin tamponar puede comprender los contraiones, en particular los que facilitan la retirada del tampón residual y no afectan adversamente a la proteína autotamponante ni a la formulación de la misma. Tras la diálisis, se puede ajustar el pH de la preparación al pH deseado con el uso de un ácido diluido o una base diluida.

15

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante un procedimiento que implica la diafiltración con flujo tangencial contra una solución sin tamponar a un pH por debajo del de la preparación que contiene la proteína autotamponante. La solución sin tamponar puede comprender contraiones, en particular los que facilitan la retirada del tampón residual y no afectan adversamente a la proteína autotamponante ni a la formulación de la misma. Tras la diafiltración, se puede ajustar el pH de la preparación al pH deseado con un ácido diluido o una base diluida.

20

Una vez que se ha formulado la composición farmacéutica, se puede conservar en viales estériles como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido, cristal o como un polvo deshidratado o liofilizado. Tales formulaciones se pueden almacenar en una forma lista para usar o bien en una forma (p. ej., liofilizada) que hay que reconstituir antes de la administración. Se describen en la presente memoria kits para elaborar una unidad de administración de dosis unitaria. Cada uno de los kits puede contener un primer contenedor que tiene una proteína seca y un segundo contenedor que tiene una formulación acuosa. Los kits pueden contener jeringuillas rellenas previamente con una o varias cámaras (p. ej., jeringuillas líquidas o liojeringuillas).

25

La cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene la proteína de fijación al antígeno IL-17RA a emplear dependerá, por ejemplo, del contexto terapéutico y de los objetivos. El experto en la técnica apreciará que los niveles de dosificación adecuados para el tratamiento variarán en función, en parte, de la molécula suministrada, de la indicación para la cual se utiliza la proteína de fijación al antígeno IL-17RA, de la vía de administración, y del tamaño (masa corporal, superficie corporal o tamaño del órgano) y/o estado (la edad y la salud general) del paciente. En algunas realizaciones, el médico puede ajustar la dosis y modificar vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo. Una dosis típica puede oscilar de aproximadamente 0,1 µg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg o más, según los factores mencionados anteriormente. En realizaciones específicas, la dosis puede oscilar de 0,1 µg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg, opcionalmente de 1 µg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg o de 10 µg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg.

35

La frecuencia de las dosis dependerá de los parámetros farmacocinéticos de la proteína de fijación al antígeno IL-17RA concreta utilizada en la formulación. Típicamente, un médico administra la composición hasta que se alcanza una dosis que consigue el efecto deseado. Por lo tanto, la composición se puede administrar como una dosis única o como dos o más dosis (que pueden contener o no la misma cantidad de la molécula deseada) en el tiempo, o como una infusión continua a través de un dispositivo de implantación o catéter. El refinamiento adicional de la dosis adecuada lo hacen por norma los expertos en la técnica y se encuentra en el ámbito de tareas realizadas de forma sistemática por ellos. Las dosis adecuadas se pueden averiguar a través del uso de datos de respuesta a la dosis adecuados. En algunas realizaciones, las proteínas de fijación a antígeno de la invención se pueden administrar a los pacientes a lo largo de un periodo de tiempo extenso. La administración crónica de una proteína de fijación a antígeno de la invención disminuye al mínimo la respuesta alérgica o inmunitaria adversa que suele aparecer con las proteínas de fijación a antígeno que no son completamente humanas, por ejemplo, un anticuerpo generado contra un antígeno humano en un animal no humano, por ejemplo, un anticuerpo que no es completamente humano o un anticuerpo no humano producido en una especie no humana.

40

45

50

La vía de administración de la composición farmacéutica está en concordancia con los procedimientos conocidos, p. ej., por vía oral, mediante inyección por las vías intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimatosa), intracerebroventricular, intramuscular, intraocular, intraarterial, intraportal o intralesional; mediante sistemas de liberación prolongada o mediante dispositivos de implantación. En algunas realizaciones, las composiciones se pueden administrar mediante inyección en embolada o continuamente mediante infusión, o mediante un dispositivo de implantación.

55

La composición también se puede administrar de forma local mediante la implantación de una membrana, esponja u

otro material adecuado sobre el cual se ha absorbido o encapsulado la molécula deseada. En determinadas realizaciones, cuando se utiliza un dispositivo de implantación, el dispositivo se puede implantar en cualquier tejido u órgano adecuado y la administración de la molécula deseada puede ser por difusión, bolo de liberación prolongada o administración continua.

- 5 También puede ser deseable utilizar *ex vivo* composiciones farmacéuticas de la proteínas de fijación al antígeno IL-17RA de acuerdo con la invención. En tales casos, las células, tejidos u órganos que se han retirado del paciente se exponen a composiciones farmacéuticas de proteínas de fijación al antígeno IL-17RA, tras lo cual las células, tejidos y/o órganos se implantan con posterioridad en el paciente.

- En particular, las proteínas de fijación al antígeno IL-17RA se pueden administrar con la implantación de determinadas células que han sido manipuladas genéticamente, mediante procedimientos tales como los descritos en la presente memoria, para expresar y secretar el polipéptido. En algunas realizaciones, tales células pueden ser células animales o humanas y pueden ser autólogas, heterólogas o xenógenas. En determinadas realizaciones, las células se pueden inmortalizar. En otras realizaciones, para disminuir la posibilidad de una respuesta inmunitaria, las células se pueden encapsular para evitar la infiltración en los tejidos circundantes. En otras realizaciones, los materiales de encapsulación son típicamente confinamientos o membranas poliméricos, semipermeables y biocompatibles que permiten la liberación del producto o productos proteicos, pero que impiden que las células sean destruidas por el sistema inmunitario del paciente o por otros factores perjudiciales de los tejidos circundantes.

Ejemplos

- Los siguientes ejemplos, entre ellos los experimentos realizados y los resultados conseguidos, se dan a conocer solo con fines ilustrativos y no se debe considerar que limitan la invención.

Ejemplo 1

- Se generaron ratones agénicos sin el IL-17RA tal y como se describe en Ye et al., 2001, *J. Exp. Med.* 194: 519-527 y se analizaron en un modelo estándar de artritis inducida por colágeno (AIC). Brevemente, los clones genómicos que codifican los IL-17R murinos se aislaron de una genoteca en λ procedente de 129 mediante una sonda de ADNc del IL-17R murino y se mapearon mediante una combinación de PCR, digestión de restricción y análisis de secuencia con las secuencias genómicas depositadas que corresponden al locus de IL-17R en el cromosoma 6 de ratón (n.º de acceso de GenBank/EMBL/DDBJ AC018559). Se construyó un vector para genosustitución al reemplazar 5,7 kb de la secuencia genómica que contiene los exones 4-11 (que corresponde a los nucleótidos 445-1172 del ADNc murino del IL-17R) por un casete de PGKneo. Se insertó un casete de timidina cinasa (MC-TK) en el extremo en 5' del vector. Las células madre embrionarias (CME) procedentes de 129 se electroporaron con el vector de genosustitución y se seleccionaron en presencia de G418 y ganciclovir, como está descrito. Los clones de CME que llevan una mutación selectiva en el IL-17R se identificaron mediante una combinación de PCR y análisis genómico de transferencia Southern, y se inyectaron en los blastocistos de C57BL/6. Los machos quiméricos resultantes se cruzaron con las hembras C57BL/6 para generar ratones heterocigóticos para la mutación de IL-17R (IL-17R^{+/-}), que posteriormente se cruzaron entre sí para generar ratones deficientes en IL-17R (IL-17R KO). Estos ratones se llevaron a un fondo de C57BL/6 mediante cinco retrocruzamientos sucesivos con ratones C57BL/6.

- Los ratones agénicos sin el IL-17RA mostraron una reducción de la puntuación clínica media en el modelo de AIC, tal como se muestra en la figura 4 (véase también Kolls et al., 2001, *J. Ex. Med.* 194: 519-527; Lubberts et al., 2005, véase más arriba). Además, los ratones sin el IL-17RA mostraron una incidencia de la enfermedad de sólo el 5%, mientras que los ratones genéticamente intactos mostraron una incidencia de la enfermedad del 71%.

Ejemplo 2

Se comparó la histopatología de los ratones IL-17RA^{-/-} con AIC y los ratones que expresan el IL-17RA para determinar la correlación entre la artritis inducida y la ausencia de señalización del IL-17RA.

- Los ratones se prepararon como se describe en el ejemplo 1. Se sacrificaron los animales entre las quince y veinte semanas de edad y, a continuación, se evaluó la histopatología de las articulaciones de los animales sacrificados. La histopatología del hueso y del cartílago en los ratones agénicos IL-17RA^{-/-} y en los ratones que expresan IL-17A—IL-17R (C57/BL6 genéticamente intactos [n.ºs 2-18]) mostró una erosión ósea subcondral del astrágalo y una marcada alteración de la arquitectura articular de las articulaciones tarso-metatarsicas (erosión del hueso subcondral y del cartílago articular), así como una formación ósea perióstica reactiva (osteofitosis). La histopatología de las articulaciones del tobillo de los ratones deficientes IL-17RA^{-/-} en un modelo de AIC inducida experimentalmente mostró poca inflamación de la articulación, y erosión del hueso y el cartílago de la articulación. Sin embargo, los análisis histopatológicos de una articulación del tobillo de la pata posterior de ratones que expresan el IL-17RA mostraron una marcada inflamación crónica activa. La reducción significativa de incidencia de la inflamación articular y de la erosión del hueso y de la articulación en comparación con ratones genéticamente intactos implica además a IL-17RA y a la señalización del IL-17RA en la inflamación y en la erosión.

Ejemplo 3

Un modelo de ratones del modelo de EAE inducida por el péptido MOG (glucoproteína los de oligodendrocitos de la mielina) deficientes en el IL-17RA mostró un retraso en la aparición de la artritis, así como una reducción global de las puntuaciones clínicas en comparación con ratones genéticamente intactos.

- 5 Se prepararon ratones agénicos sin el IL-17RA como se describe en el ejemplo 1. En la figura 5 se muestra la incidencia y la aparición media de la artritis en función del tiempo para los ratones genéticamente intactos para el IL-17RA y agénicos IL-17RA^{-/-}. De los 15 ratones genéticamente intactos que expresan el IL-17RA, los 15 mostraron síntomas artríticos, cuya aparición media fue a los 13 días. En cambio, 14 de los 15 ratones IL-17RA^{-/-} mostraron síntomas artríticos, que aparecieron de media a los 22 días ($p < 0,0001$ frente al tipo genéticamente intacto).
- 10 Las puntuaciones clínicas de los ratones agénicos IL-17RA^{-/-} muestran una puntuación clínica media más baja y una aparición más tardía que los ratones genéticamente intactos. En la figura 6 se muestra la reducción de las puntuaciones clínicas en los ratones agénicos IL-17RA^{-/-} en comparación con los ratones genéticamente intactos en un modelo inducido por MOG. La población agénica IL-17RA^{-/-} mostró una aparición de la artritis significativamente más tardía que la población genéticamente intacta que expresa el IL-17RA. Además, la población agénica IL-17RA^{-/-} tenía una puntuación clínica media más baja en todos los puntos para la aparición de la artritis. La aparición media más tardía de la artritis y la puntuación clínica media más baja de la artritis observadas en los mutantes IL-17RA^{-/-} en comparación con los animales genéticamente intactos que expresan el IL-17RA implica además una señalización del IL-17RA en la inflamación y la erosión.

Ejemplo 4

- 20 Los ratones agénicos sin el IL-17RA sensibilizados y expuestos a la ovalbúmina muestran una reducción significativa de las células inflamatorias en líquido del LBA (lavado broncoalveolar) en comparación con los ratones genéticamente intactos. Los ratones agénicos sin el IL-17RA (IL-17RA KO) se prepararon como se describe en el ejemplo 1 y, a continuación, se expusieron a la ovalbúmina por vía intranasal. El número de células inflamatorias de la población agénica sin el IL-17RA se comparó con la población genéticamente intacta que expresa el IL-17RA. En la figura 7 se muestra que los ratones IL-17RA KO tienen menos cantidad total de células inflamatorias en líquido de LBA tras la tercera exposición que los ratones genéticamente intactos que expresan el IL-17RA en un asma inducida por ovalbúmina.

- La población de ratones IL-17RA KO se comparó con los ratones genéticamente intactos que expresan el IL-17RA en función de la cantidad de eosinófilos (A), neutrófilos (B), linfocitos (C) y macrófagos (D) en líquido de LBA en un modelo de asma inducido por ovalbúmina. En las figuras 8A-8D se muestra que los ratones agénicos sin el IL-17RA tienen menos cantidad de eosinófilos (8A), neutrófilos (8B) y linfocitos (8C) en líquido de LBA en la población de IL-17RA KO en comparación con la población genéticamente intacta que expresa el IL-17RA. No se observaron cambios en los macrófagos (8D) del líquido del LBA ni en los ratones genéticamente intactos ni en los ratones agénicos sin el IL-17RA (indiferenciados y expuestos a la OVA). Estos datos sugieren que la señalización del IL-17RA es importante para regular las respuestas inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario.
- 30
- 35

Ejemplo 5

Se demostró que los anticuerpos contra el IL-17RA reducen la incidencia de la artritis en un modelo de ratón de AIC (artritis inducida por colágeno) cuando se administraron de manera preventiva y terapéutica. La inhibición del IL-17RA redujo la artritis clínica tanto de manera profiláctica como terapéutica en varios modelos de AIC.

- 40 El Acm neutralizante contra el IL-17RA de ratón equivalente que se administró de manera preventiva redujo las puntuaciones clínicas medias en un modelo de AIC genéticamente intacto de una forma dependiente de la dosis. En la figura 9 se muestra la inhibición dependiente de la dosis mediante el Acm contra IL-17RA en un modelo de AIC genéticamente intacto. Los ratones se trataron con Acm contra el IL-17RA o bien con Ig de control con una pauta de lunes, miércoles y viernes durante 2,5 semanas tras la exposición de refuerzo. La administración de 100 μ g y 300 μ g de anticuerpos contra el IL-17RA dio lugar a una puntuación clínica más baja durante 18 días tras la exposición de refuerzo en comparación con la Ig de control de isotipo.
- 45

- Una reducción de la osteopenia y de la erosión del cartílago en la articulación se asoció a la reducción de las puntuaciones clínicas medias en la dosis de 300 μ g del Acm contra el IL-17RA. El análisis histopatológico y el análisis de imágenes radiográficas se comparó con el control de IgG. Con los dos tipos de análisis, la articulación del tobillo de la pata trasera del ratón macho CBA/1 tratado con un Acm contra IL-18R (control de isotipo) mostró una marcada inflamación: erosión ósea subcondral del astrágalo, notable alteración de la arquitectura articular de las articulaciones tarso-metatarsianas (erosión del hueso subcondral y del cartílago articular) y formación ósea perióstica reactiva (osteofitosis). En marcado contraste, la articulación del tobillo de la pata trasera de un ratón de DBA/1 tratado con 300 μ g de Acm anti-IL-17RA mostró espacios articulares bien definidos, ausencia de edema y ausencia de hueso reactivo perióstico o lesiones líticas, lo que que indicó una reducción de la osteopenia y de la erosión del cartílago.
- 50
- 55

Ejemplo 6

La inhibición del IL-17RA se demostró que era eficaz en un modelo de AIC cuando la dosificación se inició tras la aparición de los signos clínicos (a saber, protocolo de dosificación terapéutica) en un modelo agénico sin p55/p75 del TNFR y en uno genéticamente intacto. El tratamiento de inició aproximadamente a los 6-7 días tras la introducción del colágeno en ambos modelos. En la figura 10 se muestra que el tratamiento terapéutico con el Acm anti-IL-17RA estabilizó las puntuaciones clínicas medias en los dos ratones genéticamente intactos. En la figura 11 se muestra que el tratamiento terapéutico con el Acm anti-IL-17RA estabilizó las puntuaciones clínicas medias en los modelos agénicos sin p55/p75 del TNFR. Los ratones se trataron con un Acm anti-IL-17RA, o bien un Acm anti-IL-1R o bien con una Ig de control con una pauta de lunes, miércoles y viernes durante 2 semanas tras la aleatorización en los grupos de tratamiento terapéutico. Estos datos son representativos de 2 experimentos independientes realizados en los modelos con AIC genéticamente intacto y agénico sin p55/p75 del TNFR. La administración de los Acm anti-IL-17RA redujo la puntuación clínica en comparación con la Ig de control en los ratones genéticamente intactos en los que se indujo la AIC. Sorprendentemente, la eficacia similar de los Acm anti-IL-17RA en el modelo agénico sin p55/p75 del TNF estabilizó la AIC con independencia de la señalización del TNF. Estos datos sugieren que el tratamiento con la proteína de fijación a antígeno anti-IL-17RA puede detectar los sujetos que no responden a los tratamientos con anti-TNF. La politerapia de una proteína de fijación a antígeno anti-IL-17RA con los tratamientos con anti-TNF puede ser más beneficiosa que cualquiera de las monoterapias por separado.

Ejemplo 7

El desarrollo de anticuerpos monoclonales completamente humanos dirigidos contra el IL-17RA humano se realizó con la tecnología XenoMouse[®] de Abgenix (ahora Amgen Fremont Inc.) (patentes de los Estados Unidos n.ºs 6.114.598; 6.162.963; 6.833.268; 7.049.426; 7.064.244, que se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad; Green et al., 1994, *Nature Genetics* 7: 13-21; Mendez et al., 1997, *Nature Genetics* 15: 146-156; Green y Jakobovitis, 1998, *J. Ex. Med.* 188: 483-495). La tabla 4 muestra las porciones de la proteína IL-17RA utilizadas como inmunógenos y las líneas celulares utilizadas para generar y cribar los anticuerpos anti-IL-17RA.

Tabla 4

Reactante	Descripción
IL-17RA-Fc	Dominio extracelular del IL-17RA humano con un dominio Fc humano en el extremo carboxilo. Expresado en una línea celular CHO estable.
IL-17RA-FLAG-poliHis (SEQ ID n.º 431)	Dominio extracelular del IL-17RA humano con una etiqueta FLAG-poliHis en el extremo carboxilo. Expresado por transfección transitoria en las células COS PKB.
Células CHO con IL-17RA	IL-17RA humano completo expresado en la superficie de las células CHO.

Los ratones IgG2 de XenoMouse[®] se inmunizaron o se les administró una inyección de refuerzo con IL-17RA-Fc (grupo 1) e IL-17RA-FLAG-poliHis (grupo 2). Los títulos séricos se monitorizaron por ELISA y los ratones con los mejores títulos se fusionaron para generar hibridomas. Los sobrenadantes policlonales resultantes se cribaron por la fijación al IL-17RA mediante ELISA, y los sobrenadantes positivos se cribaron por la fijación a las células CHO con IL-17RA mediante FMAT. Los sobrenadantes positivos se sometieron a un cribado adicional. Los ratones IgG2 XenoMouse[®] se inmunizaron con los siguientes inmunógenos: IL-17RA-Fc (grupo 3) e IL-17RA-FLAG-pHis (grupo 4) y se analizaron tras inmunizaciones adicionales.

Ejemplo 8

Se caracterizaron los anticuerpos anti-IL-17RA. Los sobrenadantes de hibridomas no clonales se prepararon en volúmenes de 1 a 2 ml (la concentración de las Ig no se determinó para estos sobrenadantes). Los sobrenadantes de hibridomas no clonales anti-IL-17RA se cribaron inicialmente por FACS por su capacidad para inhibir la fijación de la IL-17A humana biotinilada a las células CHO que sobreexpresan el IL-17RA humano y otra línea de células CHO que sobreexpresa el IL-17RA de macaco cangrejero. Los sobrenadantes no clonales que fueron capaces de inhibir por completo o casi por completo la fijación de la IL-17A humana al huIL-17RA en las CHO y al cinoIL-17RA en las CHO se cribaron posteriormente a varias diluciones en un ensayo de secreción de citocinas/quimiocinas inducidas con IL-17A en una línea celular de fibroblastos de prepucio humano (HFF, por su nombre en inglés). Los sobrenadantes no clonales de anti-IL-17RA se incubaron con las células de HFF (5000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos) durante 30 minutos a 36 °C y, a continuación, se estimularon durante una noche con la IL-17A (5 ng/ml) sola o bien con la IL-17F (20 ng/ml) y el TNF- α (5 ng/ml). A continuación, los sobrenadantes de cultivo de fibroblastos se analizaron mediante ELISA por la presencia de IL-6 o bien GRO- α . Se seleccionaron hibridomas no clonales anti-IL-17RA para la subclonación basándose en su comportamiento en el ensayo por FACS en las CHO

que expresan el IL-17RA y el bioensayo con las HFF. Un ejemplo de la selección se muestra en las tablas 5, 6 y 7.

Tabla 5

	% de positivos	% de positivos	IFM	Bioensayo con HFF		Repetición	Ensayos	
Control negativo	1,09	1,57	10					
IL-17 biotinilada (500 ng/ml)	8,85	10,22	77	1:4 dil.	1:32	1:4	1:32	1:128
				% de inhibición de la producción de IL-6				
Sobrenadante I.D								
1	1,34	1,78	9	56	14			
2 (incl. AM _H 15/AM _L 15)	0,60	3,77	6	80	72	98	91	81
3	1,04	1,60	8	46	-5			
4 (incl. AM _H 14/AM _L 14)	1,72	0,79	10	90	82	99	92	84
5	1,59	1,43	11	76	52			
6	1,45	1,93	14	82	79			
7	1,00	1,28	8	71	58			
8	1,43	1,60	14	69	31			
9	1,34	2,28	18	59	20			
10	0,79	1,96	11	58	-2			
11	1,93	1,69	11	72	21			
12	2,23	1,69	8	69	7			
13 (incl. AM _H 21/AM _L 21)	1,49	0,49	6	82	53			
14	1,01	1,25	8	63	23			
15	1,31	1,45	9	74	45			
16	1,39	0,72	8	58	4			
17	0,91	0,94	7	73	38			
18	1,37	2,85	13	49	6			
19	1,47	1,15	8	74	61			
20	1,60	1,20	7	72	46			
21	1,30	1,65	8	47	4			
22	0,93	1,02	8	54	16			
23	1,08	1,12	7	72	59			

5 En la tabla 5, los sobrenadantes de hibridomas no clonales anti-IL-17RA se cribaron por la fijación al IL-17RA. La primera mitad de la tabla 5 muestra el % de positivos y la intensidad de fluorescencia media (IFM) en los resultados de la citometría de flujo (a saber, FACS). El % de positivos muestra la inhibición de la fijación de la biotina-huIL-17A a las células CHO huIL-17RA⁺ debida a los sobrenadantes de hibridomas no clonales. La columna de la IFM muestra la inhibición de la fijación de la huIL-17A biotinilada a las células CHO cino-IL-17RA⁺ debida a los sobrenadantes de hibridomas no clonales. La segunda mitad de la tabla 5 muestra la intensidad de fijación de los HFF por los Acn y los no clonales según se mide por el % de intensidad de la producción de IL-6. Las primeras 2 columnas muestran un bioensayo IL-17A/HFF con sobrenadantes de hibridomas no clonales y las últimas 4 columnas son resultados del bioensayo IL-17A/HFF de repetición con los sobrenadantes de hibridomas no clonales.

Tabla 6

Resultados de FACS sobre células 293 que expresan el cito-IL-17RA									
				Bioensayo de HFF		repetición			
				Dilución 1:4	1:32	1:4	1:32	1:128	1: 512
	% de positivos	% de positivos	IFM	% de inhibición de producción de IL-6					
Control negativo	1,09	1,57	1,0						
IL-17biot. (500 ng/ml)	8,85	10,22	77						
Sobrenadante I.D.									
1 (incl. AM _H 11/AM _L 11)	1,32	1,4	9						
2	0,87	2,92	9						
3	1,0	4,47	16						
4	1,03	5,01	17						
5	0,6	6,53	18						
6 (incl. AM _H 5/AM _L 5)	0,73	4,55	9						
7	0,59	5,18	8						
8	0,45	7,25	7						
9	2,34	2,36	6	61	36				
10	6,76	8,35	64	37	12				
11	0,78	1,16	6	61	24				
12	0,61	1,64	6	74	56	71	67	45	35
13	2,98	5,48	22	-2	-13				
14	5,34	10,64	49	22	2	3	39	31	34
15	0,5	3,24	11	51	-7				
16 (incl. AM _H 22/AM _L 22)	0,54	2,93	18	92	72	91	73	73	29
17	1,25	2,2	17	-8	-76				
18	0,61	0,99	7	73	28				
19 (incl. AM _H 23)	0,69	1,72	10	79	72	86	76	67	50
20	1,53	1,94	31	5	-31				
21	6,66	9,63	66	-15	4				
22	6,33	10,32	71	1	14				
23	0,3	2,55	7	50	35				
24	0,24	4,11	6	34	15				
25	0,81	0,99	8	-49	11				
26	0,43	1,31	7	67	48				
27	0,7	1,23	11	50	26				
28	0,58	1,32	9	56	47				

ES 2 533 352 T3

Sobrenadante ID.									
29 (inc. AM _H 1/AM _L 1)	0,8	1,85	11	77	76	90	87	79	66
30	0,69	1,55	11	40	16				
31	0,56	1,96	12	12	-11				
32	0,21	1,11	8	46	7				
33	1,24	1,15	13	68	43				
34	0,74	0,81	11	36	8				
35	0,71	1,37	9	65	21				
36	0,57	1,21	7	78	32				
37	0,59	1,0	8	71	3				
38	0,65	1,43	8	63	-38				
39	0,28	1,23	7	43	-21				
40	0,35	2,48	9	50	-39				
41	0,64	1,61	8	49	-19				
42	0,12	1,04	8	87	68	96	92	80	66
43	0,21	1,12	11	79	34				
44	0,32	1,33	8	68	-3				
45	0,74	1,68	10	40	-16				
46	0,58	1,74	10	64	7				

La tabla 6 muestra los datos de cribado de los sobrenadantes de hibridomas no clonales del IL-17RA. Las columnas del % de positivos y de IFM muestran los resultados de la citometría de flujo (FACS). Las columnas de % de positivos muestran la inhibición de la fijación de la biotina—huIL-17A a las células CHO huIL-17RA⁺ debida a los sobrenadantes de hibridomas no clonales. La columna de la IFM muestra la inhibición de la fijación de la huIL-17A biotinilada a las células CHO cino-IL-17RA⁺ debida a los sobrenadantes de hibridomas no clonales. Las primeras 2 columnas del bioensayo con HFF son el bioensayo de HFF/IL-17A con sobrenadantes de hibridomas no clonales y las últimas 4 columnas del bioensayo son resultados del bioensayo de HFF/IL-17A repetido con sobrenadantes de hibridomas no clonales seleccionados. Se seleccionó una serie de sobrenadantes para la subclonación.

Tabla 7

	% de positivos		IFM			
Control negativo	1,09	1,57	10			
IL-17biot. (500 ng/ml)	8,85	10,22	77		Bioensayo de HFF	
				1:4	1:32	1:128
Sobrenadante I.D.				% de inhibición de la producción de IL-6		
1	1,85	1,33	10	29	9	21
2	1,08	1,46	16	90	61	50
3	1,29	1,39	22	33	10	4
4	1,55	1,33	18	53	66	58
5	1,69	0,7	8	76	46	30
6 (incl. AM _H 13/AM _L 13)	1,52	0,89	6	73	78	75
7	1,54	0,98	7	79	71	45
8	1,78	3,44	34	73	63	30
9	6,34	8,45	53	57	48	34
10	1,23	1,58	10	82	71	31
11	1,62	2,1	28	-10	-6	-10
12	1,15	1,04	16	71	63	37
13	2,43	1,67	12	58	23	-4
14	1,43	1,03	13	42	17	18
15	1,62	1,59	18	67	59	31
16	1,79	2,2	25	61	57	45
17	0,91	1,85	10	49	54	23
18 (incl. AM _H 12/AM _L 12)	1	1,36	6	75	82	61
19 (incl. AM _H 17/AM _L 17)	1,75	1,23	8	90	81	73
20	2,31	0,49	9	35	20	38
21 (incl. AM _H 16/AM _L 16)	1,84	0,76	6	86	90	71

La tabla 7 muestra los datos de cribado de sobrenadantes de hibridoma no clonales de anti-IL-17RA. Las primeras dos columnas son datos de citometría de flujo (FACS). Las columnas con el % de positivos muestran la inhibición de la fijación de la biotina—huIL-17A a las células CHO huIL-17RA⁺ debida a los sobrenadantes de hibridomas no clonales. La columna de IFM muestra la inhibición de la fijación de la huIL-17A biotinilada a las células CHO cino-IL-17RA⁺ debida a los sobrenadantes de hibridomas no clonales. Las tres columnas finales muestran los resultados del bioensayo de HFF/IL-17A con los sobrenadantes de hibridomas no clonales. Los sobrenadantes 6, 18, 19 y 21 se seleccionaron para la subclonación.

Tabla 8

ID de subclón	Bioensayo de HFF/IL-17A CI ₅₀ (nM)	BIAcore de baja resolución K _D (nM)
1. Subclón de (AM _H 14/AM _L 14)	0,12	0,69
2. Subclón de (AM _H 14/AM _L 14)2	0,20	ND
3. Subclón de (AM _H 14/AM _L 14)3	0,075	ND
4. Subclón de (AM _H 21/AM _L 21)	2,3	ND
5. Subclón de (AM _H 21/AM _L 21)	3,1	ND
6. Subclón de (AM _H 21/AM _L 21)	3,3	16,7
7. Subclón de (AM _H 20/AM _L 20)	8,1	ND
8. Subclón de (AM _H 20/AM _L 20)	6,6	ND
9. Subclón de (AM _H 20/AM _L 20)	6,7	11,6
10. Subclón de (AM _H 19/AM _L 19)	0,22	3,1
11. Subclón de (AM _H 19/AM _L 19)	1,1	ND
12. Subclón de (AM _H 19/AM _L 19)	0,50	ND
13. Subclón de (AM _H 13/AM _L 13)	> 10	7,6
14. Subclón de (AM _H 18/AM _L 18)	0,44	ND
15. Subclón de (AM _H 18/AM _L 18)	0,40	ND
16. Subclón de (AM _H 18/AM _L 18)	0,17	14,9
17. Subclón de (AM _H 12/AM _L 12)	3,5	ND
18. Subclón de (AM _H 12/AM _L 12)	3,7	8,2
20. Subclón de (AM _H 12/AM _L 12)	5,5	ND
21. Subclón de (AM _H 17/AM _L 17)	2,5	8,2
22. Subclón de (AM _H 17/AM _L 17)	5,3	ND
23. Subclón de (AM _H 17/AM _L 17)	0,57	ND
24. Subclón de (AM _H 16/AM _L 16)	1,6	ND
25. Subclón de (AM _H 16/AM _L 16)	2,3	6,2
26. Subclón de (AM _H 16/AM _L 16)	1,4	ND
27. Subclón de (AM _H 22/AM _L 22)	0,046	1,5
28. Subclón de (AM _H 22/AM _L 22)	0,09	ND
29. Subclón de (AM _H 22/AM _L 22)	0,07	ND

ND = no determinado.

5 La tabla 8 muestra los valores de CI₅₀ del bioensayo con HFF/IL-17A y los valores de K_D de BIAcore® de baja resolución para los hibridomas subclonados. Los valores de K_D y CI₅₀ más bajos en los ensayos de fijación de la IL-17A/HFF al IL-17RA mostraban que los Acm contra IL-17RA inhibieron la fijación de la IL-17A al receptor A de la IL-17. Se seleccionaron los anticuerpos para una caracterización posterior basándose en los valores de K_D bajos para inhibir la fijación de la IL-17A al IL-17RA humano.

Ejemplo 9

10 Los clones de Acm humanos contra el IL-17RA que tienen las secuencias de las cadenas ligera y pesada (AM_H22/AM_L22), (AM_H19/AM_L19), (AM_H18/AM_L18) y (AM_H14/AM_L14) se seleccionaron para una caracterización adicional por bioensayo. La tabla 9 que viene a continuación muestra los valores de CI₅₀ para los Ac seleccionados en el bioensayo con HFF y un bioensayo con fibroblastos de pulmón humano contra IL-17A e IL-17F.

Tabla 9

Acm contra IL-17RA	IL-17A/HFF CI ₅₀ (nM)	IL-17F/HFF CI ₅₀ (nM)	IL-17A/fibroblastos de pulmón CI ₅₀ (nM)
(AM _H 14/AM _L 14)	0,13	0,067	0,04
(AM _H 22/AM _L 22)	0,10	0,033	0,14
(AM _H 19/AM _L 19)	0,20	0,087	0,22
(AM _H 18/AM _L 18)	0,33	0,073	0,081

Los Acm humanos seleccionados inhibieron la fijación de la IL-17A al IL-17RA. Además de los valores de CI₅₀ más bajos observados para la fijación de la IL-17A al IL-17RA, los Acm humanos seleccionados redujeron los valores de CI₅₀ que inhibían la fijación de la IL-17F al IL-17RA (segunda columna). Por lo tanto, los Acm humanos seleccionados inhiben la fijación de la IL-17A al IL-17RA y la fijación de la IL-17F al IL-17RA.

Ejemplo 10

Los Acm humanos contra el IL-17RA de ejemplo se analizaron en un bioensayo con macaco cangrejero que utiliza la línea de células epiteliales de riñón procedentes de macaco cangrejero JTC-12 estimulada con la IL-17A de macaco cangrejero. En la figura 12 se muestran los Acm contra el IL-17RA que tienen las secuencias de las cadenas ligera y pesada (AM_H22/AM_L22), (AM_H19/AM_L19), (AM_H18/AM_L18) y (AM_H14/AM_L14) en la inhibición de la producción de la IL-6 inducida por la IL-17A de macaco cangrejero de la células JTC-12. La línea (---) describe el valor del control positivo de la IL-17 de macaco cangrejero en combinación con el TNF- α . La línea (-.-.-) describe valor del control positivo del TNF- α de macaco cangrejero. La línea (...) describe el valor de control medio. Células JTC-12 se incubaron previamente durante 30 min con Acm anti-IL-17RA y, a continuación, se estimularon durante una noche con la IL-17A de macaco cangrejero (5 ng/ml) y el TNF- α humano (5 ng/ml). En la figura 12 se muestra que cada anticuerpo fue capaz de impedir que la IL-17A de macaco cangrejero se fije al IL-17RA y active al IL-17RA, lo que se determinó mediante la producción de IL-6 a partir de las células JTC-12. El anticuerpo contra la IL-17RA (AM_H14/AM_L14) fue capaz de antagonizar la producción de IL-6 inducida por la IL-17A de macaco cangrejero a partir de las células JTC-12 con un CI₅₀ de aproximadamente 1,2 nM.

Ejemplo 11

Se analizó la fijación *in vitro* de los Acm contra el IL-17RA. La afinidad de fijación de los anticuerpos contra el IL-17RA se midió mediante resonancia de plasmones superficiales con un instrumento BIAcore 3000[®] con los procedimientos estándares conocidos en la técnica. Los anticuerpos candidatos capturaron en chips CM4 modificados con anticuerpos de cabra anti-IgG (H + L) de humano (Jackson Immuno Research, Bar Harbor, ME). Como referencia se utilizó un chip CM4 revestido con anticuerpos de cabra anti-IgG (H + L) de humano, pero sin anticuerpo capturado. Sobre los chips se hizo fluir hIL-17RA-FLAG-poliHis (SEQ ID n.º 431) soluble a un margen de concentración de 0,46 a 1000 nM durante 2 minutos (fase de asociación) seguido de una fase de disociación de 15-30 minutos. El péptido FLAG, Asp-Tyr-Lys-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (DYKDDDDK) (SEQ ID n.º 447) que se describe en Hopp et al., *Bio/Technology* 6: 1204, 1988, y la patente de los EE. UU. n.º 5.011.912, permite el ensayo rápido y la purificación fácil de la proteína recombinante expresada. Los reactantes útiles para preparar las proteínas de fusión en las que el péptido FLAG está fusionado a un polipéptido dado están disponibles de forma comercial (Sigma, St. Louis, MO).

Los experimentos se realizaron a 25 °C con una velocidad de flujo de 50 μ l/min. Los datos se ajustaron a 1:1 Model + Local Rmax utilizando el programa informático BIAeval[®] (v 4.1).

Tabla 10

Anticuerpo humano	K _A (1/Ms)	K _D (1/s)	K _A (1/M)	K _D (M)
(AM _H 14/AM _L 14)	2,60 x 10 ⁵	6,22 x 10 ⁻⁵	4,18 x 10 ⁹	2,39 x 10 ⁻¹⁰
(AM _H 22/AM _L 22)	2,35 x 10 ⁵	1,17 x 10 ⁻⁴	2,01 x 10 ⁹	4,98 x 10 ⁻¹⁰
(AM _H 19/AM _L 19)	1,42 x 10 ⁵	1,14 x 10 ⁻⁴	1,25 x 10 ⁹	8,02 x 10 ⁻¹⁰
(AM _H 18/AM _L 18)	1,02 x 10 ⁵	1,01 x 10 ⁻³	1,01 x 10 ⁸	9,88 x 10 ⁻⁹

La tabla 10 muestra que la K_D de los clones de Acm humanos estaban en el orden de 10⁻¹⁰ a 10⁻⁹, en donde el clon que tiene las secuencias de cadena pesada y ligera (AM_H14/AM_L14) tienen la afinidad más alta. Cada uno de los datos cinéticos de los anticuerpos monoclonales humanos era coherente con los datos en equilibrio. El anticuerpo con las secuencias variables de las cadenas pesada y ligera (AM_H14/AM_L14; SEQ ID n.º 14 y SEQ ID n.º 40,

respectivamente) tenía la afinidad más alta por el IL-17RA, así como la disociación más lenta.

Ejemplo 12

Se evaluó *in vitro* el potencial agonista del Acm humano contra el IL-17RA que tiene las secuencias variables de las cadenas pesada y ligera (AM_H14/AM_L14). Con las células HFF se analizó el efecto agonista del Acm contra el IL-17RA (AM_H14/AM_L14). El Acm contra el IL-17RA que tiene las secuencias de las cadenas pesada y ligera (AM_H14/AM_L14) también se analizó en condiciones de entrecruzamiento con anti-F(ab')² humano de cabra, anti-IgG humana de cabra y anti-IgG humana de ratón para la incubación en las células HFF. El Acm contra el IL-17RA recombinante, AM_H14/AM_L14, a 0,01, 0,5, 1, 1,5 y 10 µg/ml, solo y conjugado previamente con anti-IgG humana de ratón (Zymed/Invitrogen, San Diego, CA), anti-F(ab')² humano de cabra (Cabra a-h-Fab) y anti-IgG humana de cabra (Cabra a-h-IgG) se incubaron durante una noche con células HFF. Las GRO-α se valoraron por ELISA. En este experimento, la IL-17A en monoterapia sirvió como control positivo para la producción de GRO-α. Estos datos son representativos de 2 experimentos independientes. El Acm contra el IL-17RA (AM_H14/AM_L14) en monoterapia no tuvo ningún efecto sobre las células HFF. El Acm anti-IL-17RA con conjugación previa (AM_H14/AM_L14) no tuvo ningún efecto sobre la producción de GRO-α desde las células HFF. Estos datos demuestran que el Acm anti-IL-17RA (AM_H14/AM_L14) bien solo o bien preconjugado e incubado con las células HFF fue incapaz de inducir una respuesta de GRO-α y, por lo tanto, no es un Acm agonista del IL-17RA.

Ejemplo 13

Los efectos de los cambios en las células reproductoras (CR) por el Acm AM_H14/AM_L14 contra el IL-17RA se analizaron en un bioensayo con HFF. En la figura 13 se muestra la variación de secuencia en las regiones flanqueantes de la SEQ ID n.º 40 (AM_L14) respecto a los restos en las células reproductoras y el efecto sobre los valores de CI₅₀. La SEQ ID n.º 40 (AM_L14) contiene cuatro restos que no están en las células reproductoras en la región flanqueante, dos en FR2 y dos en FR3. Se utilizaron procedimientos estándares de mutagénesis dirigida específica de sitio para generar versiones A y B de células reproductoras de AM_H14/AM_L14. Estas variantes se analizaron en el bioensayo de IL-17A e IL-17F con HFF: las células HFF se incubaron previamente durante 30 min con diferentes Acm anti-IL-17RA y a continuación se estimularon durante una noche con IL-17 (5 ng/ml).

En la figura 14 se muestra que las dos variantes que tenían los restos cambiados a los de las células reproductoras (véase la figura 13) reducían la actividad inhibitora de la IL-17A respecto al AM_H14/AM_L14, lo que indica que se toleran algunas variaciones en las regiones flanqueantes, pero que algunos restos pueden influir en la actividad. La línea (----) indica el valor del control positivo de la estimulación de la IL-17 en ausencia del anticuerpo (aproximadamente 4062 pg/ml). El control de solo con medio dio un valor de aproximadamente 71 pg/ml.

En la figura 15 se muestra que las dos variantes que tenían los restos cambiados a los de las células reproductoras (véase la figura 13) redujeron la actividad inhibitora de la IL-17F respecto a AM_H14/AM_L14, lo que indica que se toleran algunas variaciones en las regiones flanqueantes, pero que algunos restos pueden influir en la actividad. El valor de control positivo de IL-17F en combinación con la estimulación con el TNF-α en ausencia del anticuerpo era aproximadamente de 10.994 pg/ml, el valor para el TNF-α sólo era de aproximadamente 1534 pg/ml, y el control solo con medio dio un valor de aproximadamente 55 pg/ml.

Ejemplo 14

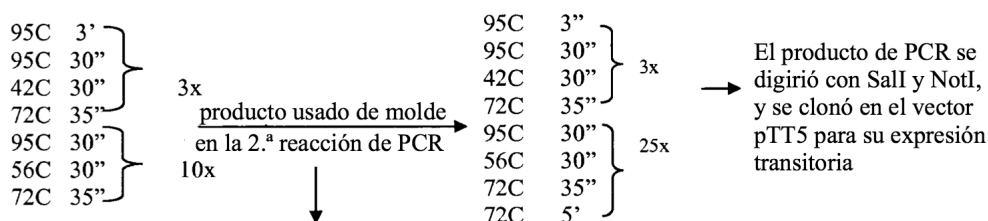
Se llevaron a cabo estudios para determinar dónde se fijaban al IL-17RA humano las diferentes proteínas de fijación al antígeno IL-17RA (en forma de anticuerpos humanos). El sistema ForteBio™ Octet es uno de los muchos sistemas y técnicas disponibles para medir la fijación al anticuerpo. Los procedimientos utilizados para cribar por la fijación del anticuerpo siguieron esencialmente las recomendaciones del fabricante. Para más información, véase www.fortebio.com. En pocas palabras, los sensores de estreptavidina (ForteBio™) se empaparon previamente durante 10 minutos en PBSAT (SAB al 1%/PBS + Tween20® al 0,05% [monolaurato de polioxietileno y sorbintano]). El AM_H14/AM_L14 biotinilado a 10 µg/ml en PBSAT se cargó en los sensores durante 900 s. Se puso en marcha una nueva línea de referencia durante 600 s en PBSAT. A continuación, el IL-17RA-FLAG-polyHis de tipo silvestre (SEQ ID n.º 431) a 10 µg/ml en PBSAT se fijó a los sensores durante 900 s. Se puso en marcha una nueva línea de referencia durante 600 s en PBSAT. Durante 900 s se hicieron asociar 200 nM de los siguientes Acm AM_H22/AM_L22, AM_H19/AM_L19 y AM_H18/AM_L18 y luego se disociaron durante 900 s en PBSAT. Los datos demostraron que el AM_H18/AM_L18 no compitió con AM_H14/AM_L14 por la fijación, lo que demuestra que AM_H14/AM_L14 y AM_H19/AM_L18 se fijaron a diferentes determinantes neutralizantes. El AM_H22/AM_L22 y el AM_H19/AM_L19 no se fijaron en presencia de AM_H14/AM_L14, lo que sugiere que los tres anticuerpos se fijan al mismo determinante neutralizante, o a uno similar, y por lo tanto se consideran que se fijan juntos.

Ejemplo 15

Se realizaron estudios de competición cruzada para determinar las características de fijación al IL-17RA que tenían los anticuerpos ejemplares contra el IL-17RA. Se utilizó una modificación del procedimiento de encestado multiplexado descrito por Jia et al. (véase Jia et al., *J. Immun. Meth.* 2004, 288: 91-98). El procedimiento empleó el programa informático y la estación de trabajo Bio-Plex (BioRad, Hercules, CA), así como los reactivos de Luminex® Corp. (Austin, TX). Se siguieron los protocolos básicos del fabricante, salvo cuando se especifica más abajo (véase

- www.bio-rad.com y www.luminexcorp.com para más detalles). Cada código de perlas de las perlas de Lumiex[®] revestidas con estreptavidina (Luminex[®], n.º L100-L1XX-01, donde «XX» especifica el código de las perlas) se incubaron en 150 µl de anticuerpo de ratón monovalente y biotinilado de captura anti-IgG humana a 50 µg/ml (BD Pharmingen, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, producto núm. 555785) durante 1 hora a temperatura ambiente
- 5 en la oscuridad y a continuación se lavaron 3 veces con PBSAT. Se evaluó el revestimiento de anti-IgG humana de ratón y las perlas se cuantificaron por FACS. Cada código de perlas se incubó por separado con 10 µl de anticuerpo anti-IL-17RA durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se lavó. Las perlas se agruparon y a continuación se dispensaron en una placa de filtración de 96 pocillos (Millipore, Billerica, MA, producto n.º MSBVN1250). Se añadieron 80 µl de IL-17RA a 2 µg/ml (SEQ ID n.º 431) a la mitad de los pocillos y tampón a la
- 10 otra mitad, y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, para a continuación lavarlos con PBSAT. Se añadieron 10 µl de un anticuerpo anti-IL-17RA a un pocillo con IL-17RA (SEQ ID n.º 431) y a un pocillo sin IL-17RA, y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, para luego lavarlos con PBSAT. Se incluyó una IgG humana irrelevante (Jackson Labs, Bar Harbor, ME, producto n.º 009-000-003) como control negativo. Se añadieron 50 µl de anti-IgG humana de ratón monovalente y conjugada con PE (BD Pharmingen, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, n.º 555787) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se lavó con PBSAT.
- 15 El anticuerpo monovalente etiquetado con PE detectará la presencia del segundo Acm añadido al pocillo, pero no el primer Acm capturado por el anticuerpo monovalente de ratón anti-IgG humana. Las perlas se resuspendieron en 120 µl de PBSAT y se recogieron al menos 100 eventos/código de perlas en la estación de trabajo Bio-Plex según el protocolo recomendado por el fabricante.
- 20 La intensidad de fluorescencia media (IFM) de la pareja de anticuerpos sin IL-17RA se sustrajo de la señal de la IFM de la correspondiente reacción que contenía el IL-17RA para normalizar por el ruido de fondo. Los criterios para determinar si los dos anticuerpos competían entre sí y por lo tanto «se encestaban» juntos se hizo mediante la determinación del grado al cual era detectable el segundo anticuerpo. Si la IFM normalizada era mayor que la más alta de alguno de los siguientes tres valores, entonces los anticuerpos anti-IL-17RA se consideró que se fijaban
- 25 simultáneamente al IL-17RA y se consideró que estaban en diferentes cestos (esto es, los anticuerpos no competían entre ellos): la IFM normalizada es 3 veces mayor que el valor de la IFM del anticuerpo emparejado consigo mismo, o 3 veces mayor que el valor de la IFM del anticuerpo emparejado con un control de hulgG, o una IFM de 300. En términos generales, los anticuerpos asignados a diferentes cestos se fijan a diferentes partes del IL-17RA y los anticuerpos asignados a los mismos cestos se fijan a partes parecidas del IL-17RA.
- 30 En las figuras 16A y 16B se muestran los resultados del encestado multiplexado de los anticuerpos anti-IL-17RA. Los valores sombreados indican las parejas de anticuerpos que se fijan al IL-17RA simultáneamente, lo que sugiere que estos anticuerpos se fijan a diferentes determinantes neutralizantes. Los valores recuadrados señalan los anticuerpos emparejados contra sí mismos y que compiten entre ellos. Se analizaron los siguientes anticuerpos monoclonales humanos que contienen los dominios variables adscritos a las cadenas ligera y pesada: A:
- 35 AM_H11/AM_L11, B: AM_H4/AM_L4, C: AM_H8/AM_L8, D: AM_H7/AM_L7, E: AM_H6/AM_L6, F: AM_H10/AM_L10, G: AM_H18/AM_L18, H: AM_H1/AM_L1, I: AM_H22/AM_L22, J: AM_H23/AM_L23, K: AM_H14/AM_L14, L: AM_H19/AM_L19, M: AM_H12/AM_L12, N: AM_H17/AM_L17, O: AM_H16/AM_L16, P: AM_H26/AM_L26, Q: AM_H21/AM_L21 y R: AM_H20/AM_L20.
- En las figuras 16A y 16B también se muestra que los anticuerpos A: AM_H11/AM_L11, B: AM_H4/AM_L4, C: AM_H8/AM_L8, D: AM_H7/AM_L7, E: AM_H6/AM_L6, F: AM_H10/AM_L10 y G: AM_H18/AM_L18 compitieron entre sí por la fijación al IL-17RA
- 40 humano y, como consecuencia, caen en un grupo definido (cesta 1). En general, los anticuerpos I: AM_H22/AM_L22, J: AM_H23/AM_L23, K: AM_H14/AM_L14, L: AM_H19/AM_L19, M: AM_H12/AM_L12, N: AM_H17/AM_L17, O: AM_H16/AM_L16 compitieron entre sí por la fijación al IL-17RA y, como consecuencia, caen en un grupo definido (cesta 3). En términos generales, los anticuerpos de la cesta 1 no competían con los anticuerpos de la cesta 3.
- El anticuerpo H:AM_H1/AM_L1 era único en su patrón de competición y formó la cesta 2, que es muy parecida a la
- 45 cesta 3. El anticuerpo P: AM_H26/AM_L26 formó la cesta 4 y mostró poca competición cruzada con ninguno de los demás anticuerpos, lo que sugiere que se trata de un determinante neutralizante único para este anticuerpo. Los anticuerpos Q: AM_H21/AM_L21 y R: AM_H20/AM_L20 mostraron patrones de competición individualmente únicos, pero con similitudes considerables a los anticuerpos de la cesta 3 y formaron las cestas 5 y 6, respectivamente. Estos datos proporcionan pruebas de varias especies dentro de un subgénero de anticuerpos que compiten entre sí.
- 50 Ejemplo 16
- Tal y como se describió más arriba, se crearon y caracterizaron los anticuerpos que se fijan al IL-17RA humano e inhiben, o neutralizan, la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F. Para determinar los determinantes neutralizantes sobre el IL-17RA humano al que se fijan estos diferentes anticuerpos contra el IL-17RA, se construyeron una serie de proteínas quiméricas de IL-17RA de humano y de ratón. Este procedimiento aprovecha que no hay reactividad
- 55 cruzada con el IL-17RA de ratón entre los diferentes anticuerpos contra el IL-17RA humano. Para cada quimera, una o dos regiones del dominio extracelular del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431) se reemplazaron por las correspondientes regiones del IL-17RA de ratón (SEQ ID n.º 432). En la figura 17 se muestra el IL-17RA de ratón (SEQ ID n.º 432) y los 5 dominios, A, B, C, D, E y F, que reemplazaron los dominios correspondientes en la secuencia del IL-17RA humano. Tales métodos se conocen en la técnica, véase, por ejemplo, Stemmer, W. P. C. et al., 1995 *Gene* 164: 49-53.
- 60

Se construyeron seis quimeras de región única y 8 quimeras de región doble en los vectores pTT5. Las construcciones quiméricas de A a F (quimeras de región única) se hicieron sintéticamente mediante PCR por alineamiento de oligonucleótidos antisentido y sentido de 65 nucleótidos que abarcan la proteína desde el sitio de Sall en 5' del codón de inicio hasta el sitio de NotI en 3' del codón de parada. El molde utilizado en la primera ronda de PCR fue una mezcla de oligos (sentido y antisentido) que abarcan la región desde el sitio de Sall hasta el sitio de NotI. La PCR se hizo en 2 etapas como sigue:



Las construcciones quiméricas dobles se hicieron mediante la digestión de las quimeras únicas A a D con las enzimas de restricción Sall y SacI y una ligación a tres bandas con las quimeras E y F digeridas con SacI y NotI con el pTT5 como vector de expresión. Las quimeras, huIL-17RA-FLAG-poliHis (SEQ ID n.º 431) y muIL-17RA-FLAG-poliHis (SEQ ID n.º 432) se expresaron transitoriamente en las células 2936-E (disponibles del Consejo de Nacional Investigación de Canadá [NRCC, por su nombre en inglés]; véase el documento L-11565 del NRCC para más información) como células hospedadoras en frascos cilíndricos. Tales técnicas de expresión transitoria se conocen bien en la técnica, véase, por ejemplo, Durocher, Y et al. 2002 *Nucleic Acids Res.* 15 de enero; 30(2): E9. Los sobrenadantes se purificaron en una columna HisTrap™ HP según las directrices generales del fabricante (GE Healthcare, Piscataway NJ) y se eluyeron con un gradiente de imidazol estándar (véanse los protocolos recomendados por el fabricante). La proteína purificada se desaló en PBS, pH 7,2.

Las quimeras se alinearon con las herramientas de análisis estándares, tales como ClustalW (EMBL-EBI). Las proteínas quiméricas resultantes se muestran en las figuras 18A-18D. Con referencia a las figuras 17 y 18A-18D, la quimera A (SEQ ID n.º 433) es un dominio extracelular del IL-17RA humano con el dominio A de ratón; la quimera B (SEQ ID n.º 434) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con el dominio B de ratón; la quimera C (SEQ ID n.º 435) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con el dominio C de ratón; la quimera D (SEQ ID n.º 436) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con el dominio D de ratón; la quimera E (SEQ ID n.º 437) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con el dominio E de ratón; la quimera F (SEQ ID n.º 438) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con el dominio F de ratón; la quimera G (SEQ ID n.º 439) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con los dominios A y E de ratón; la quimera H (SEQ ID n.º 440) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con los dominios B y E de ratón; la quimera I (SEQ ID n.º 441) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con los dominios C y E de ratón; la quimera J (SEQ ID n.º 442) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con los dominios D y E de ratón; la quimera K (SEQ ID n.º 443) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con los dominios A y F de ratón; la quimera L (SEQ ID n.º 444) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con los dominios B y F de ratón; la quimera M (SEQ ID n.º 445) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con los dominios C y F de ratón; y la quimera N (SEQ ID n.º 446) es el dominio extracelular del IL-17RA humano con los dominios D y F de ratón.

Con unos procedimientos parecidos a los descritos en el ejemplo 15, se realizó el análisis multiplexado con el software y la estación de trabajo Bio-Plex (BioRad, Hercules, CA) para determinar los determinantes neutralizantes sobre IL-17RA humano mediante el análisis de la fijación diferencial de los Acm contra el IL-17RA humano de ejemplo a las proteínas quiméricas en comparación con las proteínas IL-17RA genéticamente intactas. Se utilizaron 12 códigos de perlas de perlas revestidas con pentaHis (Qiagen, Valencia, CA; véase www1.qiagen.com) para capturar la proteína etiquetada con histidinas. Los 12 códigos de perlas permitieron multiplexar los 11 IL-17RA humanos quiméricos y el genéticamente intacto.

Para preparar las perlas, 100 µl del sobrenadante del IL-17RA genéticamente intacto del cultivo de expresión transitoria y 100 µl de la proteína quimérica a 2,5 µg/ml se fijaron a las perlas revestidas con penta-His durante una noche a 4 °C o 2 horas a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Las perlas se lavaron según el protocolo del fabricante y el conjunto de 12 perlas se agrupó y se distribuyó en alícuotas entre 2 o 3 columnas de una placa de filtración de 96 pocillos (Millipore, Billerica, MA, producto n.º MSBVN1250) para los puntos de análisis por duplicado o triplicado, respectivamente. Se añadieron a los pocillos 100 µl de anticuerpos anti-IL-17RA en diluciones de 1/4, se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se lavaron. Se añadieron a cada pocillo 100 µl de una dilución 1:100 de anti-Fc de IgG humana conjugada a PE (Jackson Labs., Bar Harbor, ME, producto n.º 109-116-170), se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se lavaron. Las perlas se resuspendieron en SAB al 1%, se agitaron durante 3 minutos y se leyeron en la estación de trabajo Bio-Plex. La fijación del anticuerpo a la proteína quimérica de IL-17RA se comparó con la fijación del anticuerpo al tipo genéticamente intacto del IL-17RA humano del mismo grupo. Se tituló el anticuerpo sobre una escala de aproximadamente 5 unidades logarítmicas. La intensidad de fluorescencia media (IFM) de las proteínas quiméricas se representó en un gráfico como porcentaje de

la señal máxima del IL-17RA humano genéticamente intacto. Las mutaciones (a saber, dominios de ratón) que incrementan la CE_{50} (expresada en nM) para el Acm contra el IL-17RA en 3 veces o más (según se calculó mediante GraphPad Prism®) se consideró que habían afectado negativamente a la fijación del Acm contra el IL-17RA. Con este tipo de procedimientos se esclarecieron los determinantes neutralizantes para diferentes anticuerpos contra el IL-17RA.

La figura 19 es una tabla que resume la capacidad que tienen los Acm contra el IL-17RA para fijarse a las diferentes proteínas quiméricas. Los valores sombreados señalan que el Acm contra el IL-17RA no cumple los criterios de fijación a esta proteína quimérica concreta («n.d.», a saber, «no determinado», significa que no se analizó la quimera). Tal y como se describe más arriba, se dan a conocer los valores de CE_{50} . Un valor de cero indica que no se produce la fijación del anticuerpo. Al valor subrayado se le asignó un valor de CE_{50} mediante el programa informático GraphPad Prism® incluso aunque la curva de titulación fuera esencialmente plana. La tabla 11 muestra los valores de control en nM para el ensayo.

Tabla 11

Acm	Ratón, intacto	Humano, intacto Control	3x intacto Control	2x intacto Control
AM _H 18/AM _L 18	0,000	0,061	0,182	0,121
AM _H 1/AM _L 1	1,879	0,134	0,403	0,269
AM _H 22/AM _L 22	0,000	0,043	0,128	0,085
AM _H 14/AM _L 14	3416,000	0,027	0,082	0,055
AM _H 19/AM _L 19	770,100	0,062	0,187	0,125
AM _H 23/AM _L 23	0,000	0,053	0,158	0,106
AM _H 26/AM _L 26	0,000	0,281	0,843	0,562
AM _H 21/AM _L 21	0,196	0,018	0,055	0,037
AM _H 20/AM _L 20	1,333	0,022	0,066	0,044

Tal y como podemos observar en la figura 19, se identificaron al menos tres determinantes neutralizantes sobre la base de las regiones que afectan a la fijación de los anticuerpos contra el IL-17RA neutralizantes, a saber, dominio B que abarca los aminoácidos 75 a 96 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431), dominio C que abarca los aminoácidos 128 a 154 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431) y dominio D que abarca los aminoácidos 176 a 197 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431). El dominio B que abarca los aminoácidos 75 a 96 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431) afectó negativamente a la fijación de los anticuerpos neutralizantes AM_H1/AM_L1 y AM_H23/AM_L23. El dominio C que abarca los aminoácidos 128 a 154 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431) afectó negativamente la fijación de los anticuerpos neutralizantes AM_H22/AM_L22 y AM_H23/AM_L23. El dominio D que abarca los aminoácidos 176 a 197 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431) afectó negativamente la fijación de los anticuerpos neutralizantes AM_H1/AM_L1, AM_H22/AM_L22, AM_H14/AM_L14, AM_H19/AM_L19, AM_H23/AM_L23, AM_H21/AM_L21 y AM_H20/AM_L20. Las características de fijación de los anticuerpos contra el IL-17RA respecto a dónde se fijaron los anticuerpos al IL-17RA humano se confirmó mediante las quimeras dobles. Así pues, los dominios B, C y D se consideran determinantes neutralizantes.

Ejemplo 17

Tal y como se describe más arriba, se crearon y caracterizaron anticuerpos que se fijan al IL-17RA humano e inhiben, o neutralizan, la fijación de la IL-17A y/o de la IL-17F. Para determinar los determinantes neutralizantes del IL-17RA humano al que se fijan estos diferentes anticuerpos contra el IL-17RA, se construyeron una serie de proteínas mutantes del IL-17RA que tienen sustituciones de arginina en determinados restos aminoácidos del IL-17RA humano. El cribado con arginina es un procedimiento reconocido en la técnica para evaluar dónde se fijan los anticuerpos, u otras proteínas, a otra proteína, véase, por ejemplo, Nanevicz, T. et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270: 37, 21619-21625 y Zupnick, A., et al., 2006, *J. Biol. Chem.* 281: 29, 20464-20473. En general, la cadena lateral de la arginina está cargada positivamente y es relativamente voluminosa en comparación con otros aminoácidos, lo que puede destruir la fijación del anticuerpo a la región del antígeno donde se introduce la mutación. El cribado con arginina es un procedimiento que determina si un resto forma parte de un determinante neutralizante y/o un epítipo.

Se seleccionaron 95 aminoácidos distribuidos por el dominio extracelular del IL-17RA humano para mutarlos con argininas. La selección se sesgó hacia aminoácidos polares o cargados para aumentar al máximo la posibilidad de que el resto esté en la superficie y reduzca la probabilidad de que la mutación dé lugar a una proteína mal plegada. En la figura 20 se describen los restos aminoácidos que se reemplazaron con un resto de arginina en la SEQ ID n.º 431. Mediante el uso de los métodos estándares conocidos en la técnica, los oligonucleótidos sentido y antisentido que contienen los restos mutados se diseñaron sobre la base de los criterios proporcionados por el kit del protocolo de Stratagene Quickchange® II (Stratagene/Agilent, Santa Clara, CA). La mutagénesis del hIL-17RA-Flag-pHis

genéticamente intacto se realizó con el kit Quickchange® II (Stratagene). Todas las construcciones quiméricas se generaron con la codificación de una etiqueta de FLAG-histidina (seis histidinas) en el extremo carboxilo del dominio extracelular para facilitar la purificación a través de la etiqueta de poli-His.

5 En análisis multiplexado que utiliza el programa informático y la estación de trabajo Bio-Plex (BioRad, Hercules, CA) se realizó para determinar los determinantes neutralizantes del IL-17RA humano mediante el análisis de la fijación diferencial de los Acm contra el IL-17RA humano de ejemplo a los mutantes de arginina frente a las proteínas IL-17RA genéticamente intactas. Se utilizaron 12 códigos de perlas para perlas revestidas con penta-His (Qiagen, Valencia, CA; véase www1.qiagen.com) que capturan la proteína etiquetada con histidinas. Los 12 códigos de perlas permitieron multiplexar los 11 mutantes de arginina de IL-17RA, y el IL-17RA humano genéticamente intacto (SEQ ID n.º 431).

10 Para preparar las perlas, del cultivo de expresión transitoria se fijaron 100 µl de los sobrenadantes del IL-17RA genéticamente intacto y de los mutantes de arginina del IL-17RA a perlas revestidas con penta-His durante una noche a 4 °C o 2 horas a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Las perlas se lavaron según el protocolo del fabricante y los 12 conjuntos de perlas se agruparon y se distribuyeron en alícuotas en 2 o 3 columnas de una placa de filtración de 96 pocillos (Millipore, Bellerica, MA, producto n.º MSBVBVN1250) para los puntos de ensayo por duplicado o triplicado, respectivamente. A los pocillos se les añadieron 100 µl de anticuerpos anti-IL-17RA en diluciones de 1/4, se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se lavaron. A cada pocillo se le añadieron 100 µl de una dilución 1:100 de anti-Fc de IgG de humano conjugado a PE (Jackson Labs, Bar Harbor, ME, producto n.º 109-116-170), se incubaron durante 1 hora y a temperatura ambiente y se lavaron. Las perlas se resuspendieron en SAB al 1%, se agitaron durante 3 minutos y se leyeron en la estación de trabajo Bio-Plex. La fijación del anticuerpo a la proteína mutada con arginina del IL-17RA se comparó con la fijación del anticuerpo al IL-17RA humano genéticamente intacto del mismo grupo. Se realizó una titulación del anticuerpo sobre una escala de aproximadamente 5 logaritmos. La intensidad de fluorescencia media (IFM) de las proteínas del IL-17RA mutadas con arginina se representó en gráficamente como porcentaje de la señal máxima del IL-17RA humano genéticamente intacto. Se consideró que los mutantes para los cuales la señal de todos los anticuerpos estaba por debajo del 30% de la del IL-17RA genéticamente intacto estaban a una concentración de proteína demasiado baja sobre la perla debido a la poca expresión del cultivo transitorio, o bien se consideró que posiblemente estaban mal plegados, y se descartaron del análisis: eran T51R, K53R, S55R, H64R, D75R, E110R, Q118R, T121, E123R, S147R, H148R, E158R, T160R, H163R, K191R, T193R, E213R, H251R, T269R, H279R y D293R. Las mutaciones (a saber, sustituciones por arginina) que incrementan 3 veces o más el CE₅₀ para el Acm contra el IL-17RA (según se calculó mediante GraphPad Prism®) se consideró que habían afectado negativamente a la fijación del Acm contra el IL-17RA. Con estos procedimientos se esclarecieron los determinantes neutralizantes y los epítomos de diferentes anticuerpos contra el IL-17RA.

35 En la figura 21 se ilustran las curvas de titulación de la fijación de diferentes Acm contra el IL-17RA al mutante D152R del IL-17RA (a saber, el ácido aspártico en la posición 152 de la SEQ ID n.º 431 se mutagenizó para que fuera arginina). Los anticuerpos AM_H1/AM_L1, AM_H22/AM_L22, AM_H14/AM_L14, AM_H19/AM_L19, AM_H23/AM_L23, AM_H21/AM_L21 y AM_H20/AM_L20 pierden la capacidad de fijación al mutante D152R del IL-17RA. Los anticuerpos AM_H18/AM_L18 y AM_H26/AM_L26 sólo resultaron afectados marginalmente, pero no cumplen los criterios del punto de corte.

40 En la figura 22 se presenta un resumen del cribado con arginina, encestado y datos de las quimeras. La metodología de cribado con argininas identificó varios determinantes neutralizantes: AM_H18/AM_L18 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 220 a 284 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H1/AM_L1 se fijó a un dominio centrado en el resto aminoacídico 152 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H22/AM_L22 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 152 a 198 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H14/AM_L14 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 152 a 297 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H19/AM_L19 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 152 a 186 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H23/AM_L23 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 97 a 297 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H26/AM_L26 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 138 a 270 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); AM_H21/AM_L21 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 113 a 198 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431); y AM_H20/AM_L20 se fijó a un dominio que abarca los aminoácidos 152 a 270 del IL-17RA humano (SEQ ID n.º 431).

Todos los restos mostrados en la figura 22 se ha demostrado que impiden la fijación de un anticuerpo monoclonal humano neutralizante que se fija específicamente al IL-17RA humano.

Lista de secuencias

<110> AMGEN INC.

5 <120> PROTEÍNAS DE FIJACIÓN AL ANTÍGENO RECEPTOR DE LA IL-17

<130> A-1116-WO-PCT

<140> --pendiente de cesión--

10 <141> 2007-10-01

<150> 60/969,895 <151> 2007-09-04

<150> 60/873,072 <151> 2006-12-05

15

<150> 60/827,882 <151> 2006-10-02

<160> 470

20 <170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 131

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<400> 1

```

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

```

30

<210> 2

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35

<400> 2

```

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

```

ES 2 533 352 T3

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

<210> 3
 <211> 114
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 3

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 Ile Asn Phe 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
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Asp Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

10 Ser Ser
 <210> 4
 <211> 114
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 4

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 Ile Asn Phe 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
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

20

ES 2 533 352 T3

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 Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 5

<211> 125

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

<210> 6

<211> 124

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 6

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

<210> 7

ES 2 533 352 T3

<211> 124
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 7

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

<210> 8
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 8

15

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

<210> 9
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 9

ES 2 533 352 T3

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

<210> 10
 <211> 124
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10

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

<210> 11
 <211> 114
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 11

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

20

ES 2 533 352 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Ile Thr Phe 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
 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 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 Thr Lys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 12

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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

Thr Val Ser Ser
 115

10

<210> 13

<211> 121

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 13

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
 Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

20

ES 2 533 352 T3

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Lys Lys 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
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Arg Val Arg Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 14

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

10

<210> 15

<211> 121

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 15

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
 Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Lys Lys 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

20

ES 2 533 352 T3

85 90 95
 Ala Arg Gly Arg Val Arg Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 16
 <211> 116
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 16

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

10 <210> 17
 <211> 116
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 17

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

20 <210> 18
 <211> 126
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 533 352 T3

<400> 18

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

5

<210> 19
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 19

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

15

<210> 20
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 20

ES 2 533 352 T3

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

<210> 21
 <211> 118
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 21

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

10 <210> 22
 <211> 116
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 22

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

20

ES 2 533 352 T3

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

<210> 23
 <211> 125
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 23

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

<210> 24
 <211> 125
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 24

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

20

ES 2 533 352 T3

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

<210> 25
 <211> 124
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 25

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

10 <210> 26
 <211> 125
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 26

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

20

ES 2 533 352 T3

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Thr Tyr Tyr Phe Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

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

<400> 27

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

<210> 28
 <211> 106
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 28

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

<210> 29
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 29

ES 2 533 352 T3

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

<210> 30
 <211> 108
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30

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

<210> 31
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 31

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

ES 2 533 352 T3

<210> 32
 <211> 107
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

<400> 32

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

10 <210> 33
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 33

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

20 <210> 34
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 34

ES 2 533 352 T3

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

<210> 35
 <211> 107
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 35

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

10 <210> 36
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 36

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 Arg Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

20

ES 2 533 352 T3

35 40 45
 Phe Ala Ala Ser Ser 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 Gln Ala Asn Asn Phe Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 37
 <211> 108
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 37

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

<210> 38
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 38

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

<210> 39
 <211> 112
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

25

ES 2 533 352 T3

<400> 39

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

- 5 <210> 40
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

10 <400> 40

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

- 15 <210> 41
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 41

20

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

ES 2 533 352 T3

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

<210> 42
 <211> 107
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 42

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

<210> 43
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 43

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala 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 Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Ser Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 20 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 44
 <211> 113
 25 <212> PRT

ES 2 533 352 T3

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

5 Lys

<210> 45

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 45

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

15

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 46

ES 2 533 352 T3

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 Lys Pro Gly Lys Phe Pro Glu 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 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 Ala Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 47
 <211> 107
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 47

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 Lys Pro Gly Lys Phe Pro Glu 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 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 Ala Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 48
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<400> 48

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

20

ES 2 533 352 T3

Asp Ile Val 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 His Thr Cys Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp 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 Asp Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Leu Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 52

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

10

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 53

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

20

ES 2 533 352 T3

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

<210> 54
 <211> 393
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 54

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctcaggtag ctcctcagc aattactact ggaactggat ccggcagctc 120
 ccaggaagg gactggagtg gattggggat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180
 ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccac tgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agatggggaa 300
 ctcgccaatt actatggttc ggggagttat cagttctact actactacgg tatggacgct 360
 10 tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc tca 393

<210> 55
 <211> 381
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<400> 55

caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctctggttg gtccttcagc ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
 ccaggaagg ggctggaatg gattggggaa atcaatcata gtggacgcac caattacaac 180
 ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtttatt actgtgagag aggcccttat 300
 tactttgata gtagtggtta cttttactac tactacgggt tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggtca ccgtctcctc a 381

20 <210> 56
 <211> 342
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 56

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggg gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggaat caacttcagc agctatggca tgactgggt ccgccaggct 120

ES 2 533 352 T3

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatact 300
ggggtctact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 57
<211> 342
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 57

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggaat caacttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatact 300
10 ggggtctact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 58
<211> 375
15 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 58

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgcccctc 60
acctgcaactg tctctgggtg ctccatcaga agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
gccgggaagg gactggagtg gattgggcgt atctatcgca gtgggaacac catctacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatgtca atagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
acgctgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agagaattac 300
tctgagagta gtggtctcta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

20 <210> 59
<211> 372
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<400> 59

caggttcagc tggagcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta caccttaacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggttg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagggat 300
tacgatattt tgactgggta ttataacggg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

30 <210> 60
<211> 372
<212> DNA
<213> Homo sapiens

ES 2 533 352 T3

<400> 60

caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta caccttaacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatggggttg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagggat 300
 tacgatattt tgactgggta ttataacggg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctggtc 360
 accgtctcct ca 372

5

<210> 61
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

<400> 61

caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc ggctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaacc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagggat 300
 tacgatattt tgactgggta ttataacggg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctggtc 360
 accgtctcct ca 372

15

<210> 62
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<400> 62

caggttcagc tggcgcagtc tggagttgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta caccttaacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatggggttg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagggat 300
 tacgatattt tgactgggta ttataacggg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctggtc 360
 accgtctcct ca 372

25

<210> 63
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30

<400> 63

ES 2 533 352 T3

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtag ctccatcagc agtggtaggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccg ggaagggcct ggagtgatt gggtagatct atttcagtgg gagcgcctac 180
 tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcgcc atatcagtgg acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagagaa 300
 tactatgata gtagtggtta ccccgatgct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
 accgtctcct ca 372
 <210> 64
 <211> 342
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 64
 caggtgcaac tggtagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcaa cgtccggaat caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatattat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacg 300
 10 aaggactact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342
 <210> 65
 <211> 348
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 65
 caggttcagc tggtagcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta caccctcacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaaaggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaaagcag 300
 20 ctcgtctttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcctca 348
 <210> 66
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 66
 caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcagtgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaaataa gaaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggacgt 300
 gttagggact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
 30 tca 363

ES 2 533 352 T3

<210> 67
 <211> 350
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<400> 67

caggttcagc	tggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctgggta	cacctttacc	agatatggta	tcagctgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	atcagcactt	acagtggtaa	cacaaactat	180
gcacagaagc	tccagggcag	agtcaccatg	accacagaca	catccacgag	cacagcctac	240
atggagctga	ggagcctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagacggcag	300
ctttactttg	actactgggg	ccaggggaacc	ctggtcaccg	tctcctcagc		350

10 <210> 68
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <400> 68

caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cgtctggatt	caccttcagt	agctatggca	tgcagtggtt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcagtt	atatggtatg	atggaaataa	gaaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gagaggacgt	300
gttagggact	actactacgg	tatggacgtc	tggggccaag	ggaccacggt	caccgtctcc	360
tca						363

20 <210> 69
 <211> 348
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 69

25

caggttcagc	tggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctgggta	cacctttacc	agctatggta	tcagctgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	atcagcgctt	acaatggtaa	cacaaagtat	180
gcacagaagc	tccagggcag	agtcaccatg	accacagaca	catccacgag	cacagtctac	240
atggagctga	ggagcctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagaaagcag	300
ctcgtctttg	actactgggg	ccaggggaacc	ctggtcaccg	tctcctca		348

30 <210> 70
 <211> 348
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 70

ES 2 533 352 T3

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggccgc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ctactgggta caccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acagtggtaa tacaaagtat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaaagcag 300
 ctcgtctttg actactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

 <210> 71
 <211> 378
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 71
 cagggtcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata ctcttcacc gactactaca tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atgcacccta acagtggtgg cacagactta 180
 gcacagaggt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggga 300
 tattgtagta ctttgagctg ctcttctac tggacttcg atctctgggg ccgtggcacc 360
 10 ctggtcactg tctcctca 378

 <210> 72
 <211> 348
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

 <400> 72
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta caccttgacc agctatggaa tcagttgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acagtggtaa cacaaagtat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaaggcag 300
 ctcgcttgg actactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctcctca 348
 20
 <210> 73
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 73
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagc agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaag ggctggagtg ggtttcattc attagtgcta gaagtagtac catatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagacctaaa 300
 30 gtggggggcg gtatggacgt ctggggccaa ggaaccacgg tcaccgtctc ctca 354

 <210> 74

ES 2 533 352 T3

<211> 354
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <400> 74

gaggtgcagt tgggtggagtc tgggggaggc tcggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtttcaatc attagtagta gaagtagtat catacactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagacctaaa 300
 gtggggggcg gtatggagct ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 75
 10 <211> 348
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 75

15

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acagtggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagacggcag 300
 ctttactttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 76
 <211> 375
 20 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 76

25

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tactgggtg ctccatcagg agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
 gccgggaaga gactggagtg gattgggcgt atctatccca gtgggagaac caactacaac 180
 ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agagggcatat 300
 gagctgcaac tgggcctcta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggacccccg 360

30

gtcaccgtct cctca 375

<210> 77
 <211> 375
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens

<400> 77

ES 2 533 352 T3

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcaactg tcaactggtag ctccatcagg agttactact ggagctggat ccggcaggcc 120
 gccgggaaga gactggagtg gattgggctg atctatccca gtgggagaac caactacaac 180
 ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc gcgagacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggcatat 300
 gagctgcaac tgggcctcta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccccg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 78

<211> 372

5 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcaactg tctctggtag ctccatcagg agtggtaggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtgatt gggtagatct attacagtgg gaacacctac 180
 tacaaccgt ccctcaggag tcgagttacc atatcagttg acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgaactctgt gactgccgag gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300
 gccggtggta actccgccta ctactacggt atggacgtct gggccaagg gaccacggtc 360
 10 accgtctct ca 372

<210> 79

<211> 375

<212> DNA

15 <213> Homo sapiens

<400> 79

cagggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctcagc gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtgtagtac catatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
 acgtattact ttggttcggg gagttatgaa gggatggacg tctggggcca agggaccagc 360
 gtcaccgtct cctca 375

20

<210> 80

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

25

<400> 80

gacatcctga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

ES 2 533 352 T3

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatcc 180
 aggttcagcg gcagtggttc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatthttg caacttatta ctgtctacag cataatagta acccattcac tttcggccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

 <210> 81
 <211> 318
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 81

 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agaaacttag tctggtacca gcagagacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacta gggccaatgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc agggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagatthttg cagtttatta ctgtcagcag tataaaagct ggcggacgtt cggccaaggg 300
 10 tccaaggtgg aatcaaaa 318

 <210> 82
 <211> 321
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

 <400> 82

 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatthaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagatthttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccattcac tttcggccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa a 321
 20
 <210> 83
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 83

 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagt aggaatthtag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagatthttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcccacgtg gacgttcggc 300
 caagggacca aggtggaaat caaa 324

 30 <210> 84
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 35 <400> 84

ES 2 533 352 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaagcca 120
gggaaagccc ctaaagcct gatctatgct gcatccagtt tccaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagga ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagatTTTg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 85
5 <211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 85

10 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagatTTTg caacttatta ctgtctacag cataaaagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 86
15 <211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 86

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagatTTTg caacttatta ctgtctacag cataaaagtt acccgctcac tttcggcgga 300
20 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 87
25 <211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 87

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
30 gaagatTTTg caacttatta ctgtctacag cataagagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 88
<211> 321

ES 2 533 352 T3

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 88

5 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctacgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataaaagtt acccgctcac ttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 89
<211> 321
10 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 89

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggatttag agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacaatt tccctcggac gttcggccaa 300
 15 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 90
<211> 324
20 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 90

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccgctgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcggtgggctc tgggacagcg ttcactctca ccatcagcaa cctacagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tatataaact ggcctaagtg gacgttcggc 300
 caagggacca aggtggacat caaa 324

<210> 91
<211> 321
25 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 91

30

ES 2 533 352 T3

gaaatagtaa tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcagcttag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaaaattttg cagtttatta ctgtcagcaa tatgataact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 92
 <211> 336
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 92

gatattgtga tgaccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
 atgcctgca agtctagtca gagcctcctg catagtgatg gaaagaccta tttgtattgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctctctgatct atgaagtttc caccgggttc 180
 tctggagtgc cagatagggt cagtggcagc gggtcagggga cagatttcac actgaaaatc 240
 agccgggtgg aggctgagga tgttgggggt ttttactgca tgcaaagtat acagcttccg 300
 10 ctcactttcg gcgaggggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 93
 <211> 321
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<400> 93

gaaatagtgga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcttgggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggcccct catctatgat gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatgataact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321
 20

<210> 94
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <400> 94

gaaatagtgga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggcccct catctatgat gcatccacca gggccgctgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatgataact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

30 <210> 95
 <211> 324
 <212> DNA

ES 2 533 352 T3

<213> Homo sapiens

<400> 95

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtattagc accagcttag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagatthttg cagthttattt ctgtcaacag tatgatattt ggccgctcac tttcggcgga 300
 5 gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 96

<211> 321

<212> DNA

10 <213> Homo sapiens

<400> 96

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagatthttg cagthttattc ctgtcagcag tatgataact ggccgctcac tttcggcgga 300
 15 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 97

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 97

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcca gagggccacc 60
 atcaactgca agaccagcca gagtgtttta tacagctcca aaaacaagaa cttcttagct 120
 tggatcagc agaaaccagg acagcctctt aacctgctca tttactgggc atctaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
 ccattcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaa 339

25 <210> 98

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30 <400> 98

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg acaatgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagatthttg cagthttattt ctgtcagcag tatgataact ggcctctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

ES 2 533 352 T3

<210> 99
 <211> 321
 <212> DNA
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 99
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcgagtca gggcattagc aattatcttag cctgggatca gcagaaacca 120
 gggaaatttc ctgagctcct gatctatgct gcatccactt tacaatcagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataaccgtg cccattcac tttcggcctt 300
 gggaccaaaag tggatatcaa a 321
 10
 <210> 100
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 100
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcgagtca gggcattagc aattatcttag cctgggatca gcagaaacca 120
 gggaaatttc ctgagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataaccgtg cccattcac tttcggcctt 300
 gggaccaaaag tggatatcaa a 321
 20
 <210> 101
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 101
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctgggtcca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggcccct catctatgat gcatccacca gggccgctgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagatcttg cagtttatta ctgtcagcag tatgataact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggatatcaa a 321
 30
 <210> 102
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 35
 <400> 102

ES 2 533 352 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttgaga cagagtcacc 60
 atctcttgcc gggcaagtca gggcattata aatgatttag gctggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactttca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 103
 <211> 339
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 103

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttgaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tatagtgatg gacacacctg cttgaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taactgggac 180
 tctgggggcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtg aggctgacga tgttgggggt tattactgca tgcaaggtac aactggcct 300
 10 ctgtgcagtt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 104
 <211> 339
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<400> 104

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttgaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tatagtgatg gacacacctg cttgaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taactgggac 180
 tctgggggcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtg aggctgacga tgttgggggt tattactgca tgcaaggtac aactggcct 300
 20 ctgtgcagtt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 105
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 105

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggcgagtca ggccattagc atttatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtgtatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatagtagtt accctccgac gttcggccaa 300
 30 gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 106
 <211> 321
 <212> DNA

ES 2 533 352 T3

<213> Homo sapiens

<400> 106

gaaatattga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgtttac agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccagactcct catctctggt gcttccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tattataact ggccgtggac gttcggccaa 300
 5 gggaccaagg tgaaatcaa a 321

<210> 107

<211> 5

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 107

Asn Tyr Tyr Trp Asn
 1 5

15

<210> 108

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 108

Asp Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

25

<210> 109

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 109

Asp Gly Glu Leu Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Phe Tyr
 1 5 10 15

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 20

<210> 110

35

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

40

Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 111

<211> 16

45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Glu Ile Asn His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

50

ES 2 533 352 T3

<210> 112
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 112

Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Leu Asp Val

10 <210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <400> 113

Ser Tyr Gly Met His
1 5

20 <210> 114
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <400> 114

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

30 <210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

35

Asp Thr Gly Val Tyr
1 5

40 <210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

45 Ser Tyr Gly Met His
1 5

50 <210> 117
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

55

<210> 118

ES 2 533 352 T3

<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5 <400> 118

Asp Thr Gly Val Tyr
1 5

<210> 119
10 <211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119
15 Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 120
<211> 16
20 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120

Arg Ile Tyr Arg Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
25 1 5 10 15

<210> 121
<211> 17
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens

<400> 121

Glu Asn Tyr Ser Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val
35 <210> 122
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 122

Arg Tyr Gly Ile Ser
1 5

45 <210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

50 <400> 123

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly
55 <210> 124
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 533 352 T3

<400> 124

Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Pro
 1 5 10 15

5

<210> 125
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 125

Arg Tyr Gly Ile Ser
 1 5

15

<210> 126
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 126

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

25

<210> 127
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 127

30

Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 128
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35

<400> 128

Gly Tyr Gly Ile Ser
 1 5

40

<210> 129
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45

<400> 129

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

50

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

55

<400> 130

ES 2 533 352 T3

Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 131

<211> 5

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Arg Tyr Gly Ile Ser
 10 1 5

<210> 132

<211> 17

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 132

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

20

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<400> 133

Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Pro
 1 5 10 15

30 <210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35 <400> 134

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 135

40 <211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

45

Tyr Ile Tyr Phe Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 136

<211> 14

50 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile
 55 1 5 10

<210> 137

<211> 5

ES 2 533 352 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137

5 Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 138

<211> 17

10 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

15 Gly

<210> 139

<211> 5

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 139

Asp Thr Lys Asp Tyr
1 5

25

<210> 140

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 140

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

35 <210> 141

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40 <400> 141

Trp Ile Ser Thr Tyr Lys Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 142

45 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

50

Lys Gln Leu Val Phe Asp Tyr

1

5

55 <210> 143

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 533 352 T3

<400> 143

Ser Tyr Gly Met Gln
1 5

5

<210> 144
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 144

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

15

<210> 145
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20

<400> 145

Gly Arg Val Arg Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

25

<210> 146
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30

<400> 146

Arg Tyr Gly Ile Ser
1 5

35

<210> 147
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

40

Gly

<210> 148
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

45

<400> 148

Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr
1 5

50

<210> 149
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55

<400> 149

ES 2 533 352 T3

Ser Tyr Gly Met Gln
1 5

<210> 150

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

10 Gly

<210> 151

<211> 12

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 151

Gly Arg Val Arg Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

20

<210> 152

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<400> 152

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

30

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35

<400> 153

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 154

40

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

45

Lys Gln Leu Val Phe Asp Tyr
1 5

<210> 155

<211> 5

50

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

55

ES 2 533 352 T3

<210> 156
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5
<400> 156
Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15
Gly
10 <210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <400> 157
Lys Gln Leu Val Phe Asp Tyr
1 5
<210> 158
20 <211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 158
25 Asp Tyr Tyr Met His
1 5
<210> 159
<211> 17
30 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 159
Trp Met His Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asp Leu Ala Gln Arg Phe Gln
1 5 10 15
35 Gly
<210> 160
<211> 17
<212> PRT
40 <213> Homo sapiens
<400> 160
Gly Gly Tyr Cys Ser Thr Leu Ser Cys Ser Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp
1 5 10 15
Leu
45 <210> 161
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
50 <400> 161
Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5
55 <210> 162
<211> 17

ES 2 533 352 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

5 Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 163
<211> 7

10 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

15 Arg Gln Leu Ala Leu Asp Tyr
1 5

<210> 164
<211> 5
<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 164

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

25 <210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 165

Phe Ile Ser Ala Arg Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

35 <210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 166

Pro Lys Val Gly Gly Gly Met Asp Val
1 5

45 <210> 167
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167

50 Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

55 <210> 168
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

ES 2 533 352 T3

Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ser Ile Ile His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

5 <210> 169
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 169

Pro Lys Val Gly Gly Gly Met Asp Val
 1 5

15 <210> 170
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 170

20 Arg Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 171
 <211> 17
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens

<400> 171

Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

30 <210> 172
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 172

Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

40 <210> 173
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <400> 173

Ser Tyr Tyr Trp Ser

1 5

50 <210> 174
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <400> 174

ES 2 533 352 T3

Arg Ile Tyr Pro Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 175

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Glu Ala Tyr Glu Leu Gln Leu Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15

10 Val

<210> 176

<211> 5

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 176

Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

20

<210> 177

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<400> 177

Arg Ile Tyr Pro Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

30 <210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35 <400> 178

Glu Ala Tyr Glu Leu Gln Leu Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 179

40 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

45

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 180

<211> 13

50 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
 1 5 10

55

<210> 181

ES 2 533 352 T3

<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5 <400> 181

Glu Ala Gly Gly Asn Ser Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 182
10 <211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182
15 Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 183
<211> 17
20 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

25 Gly
<210> 184
<211> 16
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens

<400> 184

Asp Arg Thr Tyr Tyr Phe Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Gly Met Asp Val
1 5 10 15

35 <210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 185

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

45 <210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

50 <400> 186

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 187
55 <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

Leu Gln His Asn Ser Asn Pro Phe Thr
 1 5
 <210> 188
 5 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 188
 10 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn Leu Val
 1. 5 10
 <210> 189
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 189
 20 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Asn
 1 5
 <210> 190
 <211> 8
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 190
 30 Gln Gln Tyr Lys Ser Trp Arg Thr
 1 5
 <210> 191
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 191
 40 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 192
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 192
 50 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 193
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 193
 55 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
 1 5
 <210> 194
 <211> 11
 60 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

5 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 195

<211> 7

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 195

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

15

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 196

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr Trp Thr
1 5 10

25

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 197

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

35

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

40

Ala Ala Ser Ser Phe Gln Ser
1 5

<210> 199

<211> 9

45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

50

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 200

<211> 11

<212> PRT

55

<213> Homo sapiens

<400> 200

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 201
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 201

 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 10
 <210> 202
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 202

 Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 20 <210> 203
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 203

 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 30
 <210> 204
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 204
 35
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 205
 <211> 9
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 205

 Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr
 45 1 5
 <210> 206
 <211> 11
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 206

 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 55
 <210> 207
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 207

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 208
 5 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 208
 10 Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 209
 <211> 11
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 209
 20 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10
 <210> 210
 <211> 7
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 210
 30 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 211
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 211
 Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 40 <210> 212
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 212
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 213
 50 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 213
 55 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 214
 <211> 9
 60 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

5 Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 215

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 215

15 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 216

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 216

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ala
1 5

25 <210> 217

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30 <400> 217

Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Lys Trp Thr
1 5 10

<210> 218

35 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

40

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 219

<211> 7

45 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

50 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 220

<211> 9

<212> PRT

55 <213> Homo sapiens

<400> 220

60 Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

ES 2 533 352 T3

<210> 221
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 221

 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15
 10 <210> 222
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 222

 Glu Val Ser Thr Arg Phe Ser
 1 5
 20 <210> 223
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 223
 25 Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 224
 <211> 11
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 224

 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
 35 1 5 10
 <210> 225
 <211> 7
 <212> PRT
 40 <213> Homo sapiens
 <400> 225

 Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5
 45 <210> 226
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 226

 Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5
 55 <210> 227
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 227

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

5 <210> 228
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 228

Asp Ala Ser Thr Arg Ala Ala

1 5

15 <210> 229
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 229

20

Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 230
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 230

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 231
 <211> 7
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

<400> 231

Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

40

<210> 232
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 232

Gln Gln Tyr Asp Ile Trp Pro Leu Thr

1 5

50 <210> 233
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 233

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

60 <210> 234
 <211> 7

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234

5 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 235
<211> 9

10 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235

15 Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 236
<211> 17
<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 236

Lys Thr Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Lys Asn Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ala

25 <210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 237

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

35 <210> 238
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 238

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

45 <210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

50 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

55 <210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 240

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 241

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Leu Thr
10 1 5

<210> 242

<211> 11

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 242

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
20 1 5 10

<210> 243

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<400> 243

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

30 <210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35 <400> 244

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Phe Thr
1 5

<210> 245

40 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

45

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 246

<211> 7

50 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
55 1 5

<210> 247

<211> 9

<212> PRT

60 <213> Homo sapiens

<400> 247

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Phe Thr
1 5

5

<210> 248
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 248

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

15

<210> 249
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20

<400> 249

Asp Ala Ser Thr Arg Ala Ala
1 5

25

<210> 250
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30

<400> 250

Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

35

<210> 251
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 251

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ile Asn Asp Leu Gly
1 5 10

40

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

45

<400> 252

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

50

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55

<400> 253

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

60

<210> 254
<211> 16

ES 2 533 352 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 254

5 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly His Thr Cys Leu Asn
1 5 10 15

<210> 255

<211> 7

10 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 255

15 Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
1 5

<210> 256

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 256

25 Met Gln Gly Thr His Trp Pro Leu Cys Ser
1 5 10

<210> 257

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Homo sapiens

<400> 257

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly His Thr Cys Leu Asn
1 5 10 15

35 <210> 258

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40 <400> 258

Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
1 5

<210> 259

45 <211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

50 Met Gln Gly Thr His Trp Pro Leu Cys Ser
1 5 10

<210> 260

<211> 11

55 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

60 Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Ile Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 261
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 261

 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 10
 <210> 262
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 262

 Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Arg Thr
 1 5
 20 <210> 263
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 263

 Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn Leu Ala
 1 5 10
 30 <210> 264
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 264
 35
 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5
 <210> 265
 <211> 9
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 265

 Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Trp Thr
 45 1 5
 <210> 266
 <211> 15
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 266

 aattactact ggaac 15
 55
 <210> 267
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 267

ES 2 533 352 T3

ccaggaagg gactggagtg gattggggat atctattaca gtgggagcac caactacaac 60
 ccctccctca agagt 75

5 <210> 268
 <211> 69
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <400> 268
 gatggggaac tcgccaatta ctatggttcg gggagttatc agtttacta ctactacggt 60
 atggacgtc 69

15 <210> 269
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <400> 269
 ggttactact ggagc 15

25 <210> 270
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <400> 270
 gaaatcaatc atatgggacg caccaattac aaccggtccc tcaagagt 48

35 <210> 271
 <211> 57
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <400> 271
 ggcccttatt actttgatag tagtggttac ctttactact actacggttt ggacgtc 57

45 <210> 272
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <400> 272
 agctatggca tgcac 15

55 <210> 273
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <400> 273
 gttatatggt atgatggaag taataaacac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

60 <210> 274
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

ES 2 533 352 T3

<400> 274
gatactgggg tctac 15

5 <210> 275
<211> 15
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <400> 275
agctatggca tgcac 15

15 <210> 276
<211> 51
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20 <400> 276
gttatatggt atgatggaag taataaacac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

25 <210> 277
<211> 15
<212> DNA
<213> Homo sapiens

30 <400> 277
gatactgggg tctac 15

35 <210> 278
<211> 15
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <400> 278
agttactact ggagc 15

45 <210> 279
<211> 48
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <400> 279
cgtatctatc gcagtgaggaa caccatctac aaccctccc tcaagagt 48

55 <210> 280
<211> 51
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60 <400> 280
gagaattact ctgagagtag tggctctac tactactacg gtatggacgt c 51

65 <210> 281
<211> 15
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 281
agatatggta tcagc 15

ES 2 533 352 T3

<210> 282
 <211> 51
 <212> DNA
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 282

 10 tggatcagcg cttacaatgg taacacaaac tatgcacaga agctccaggg c 51
 <210> 283
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 283

 agggattacg atatttgac tggttattat aacgggttcg acccc 45
 20 <210> 284
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 284

 agatatgga tcagc 15
 30 <210> 285
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 285
 tggatcagcg cttacaatgg taacacaaac tatgcacaga agctccaggg c 51
 40 <210> 286
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 286
 45 agggattacg atatttgac tggttattat aacgggttcg acccc 45
 <210> 287
 <211> 15
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 287

 ggctatgga tcagc 15
 55 <210> 288
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 288

 tggatcagcg cttacaatgg taacacaaac tatgcacaga acctccaggg c 51
 65 <210> 289
 <211> 45

ES 2 533 352 T3

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 289
 5 agggattacg atatttgac tggttattat aacgggttcg acccc 45
 <210> 290
 <211> 15
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 290
 15 agatatggta tcagc 15
 <210> 291
 <211> 50
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 291
 25 tggatcagcg cttacaatgg taacacaac tatgcacaga agctccaggg 50
 <210> 292
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 292
 agggattacg atatttgac tggttattat aacgggttcg acccc 45
 35 <210> 293
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 293
 agtgggtggt actactggag c 21
 <210> 294
 45 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 294
 50 tacatctatt tcaagggag cgcctactac aacccgtccc tcaagagt 48
 <210> 295
 <211> 42
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 295
 60 gaatactatg atagtagtgg ttaccccgat gctttgata tc 42
 <210> 296
 <211> 15
 <212> DNA
 65 <213> Homo sapiens

<400> 296
agctatggca tgcac 15

5 <210> 297
<211> 51
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <400> 297
gttatatggt atgatggaag taataaatat tatgcagact ccgtgaaggg c 51

15 <210> 298
<211> 15
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20 <400> 298
gatacgaagg actac 15

25 <210> 299
<211> 15
<212> DNA
<213> Homo sapiens

30 <400> 299
agctatggta tcagc 15

35 <210> 300
<211> 51
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <400> 300
tggatcagca cttacaaagg taacacaaac tatgcacaga agctccaggg c 51

45 <210> 301
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <400> 301
aagcagctcg tcttgacta c 21

55 <210> 302
<211> 15
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60 <400> 302
agctatggca tgcag 15

65 <210> 303
<211> 51
<212> DNA
<213> Homo sapiens

70 <400> 303
gttatatggt atgatggaaa taagaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 304
 <211> 36
 <212> DNA
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 304

 ggacgtgta gggactacta ctacggtatg gacgtc 36
 10
 <210> 305
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 305

 agatatgta tcagc 15
 20 <210> 306
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 306

 tggatcagca cttacagtgg taacacaaac tatgcacaga agctccaggg c 51
 30 <210> 307
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 307
 35 <400> 307
 cggcagcttt actttgacta c 21

 <210> 308
 <211> 15
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 308
 45 agctatggca tgcag 15

 <210> 309
 <211> 51
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 309

 gttatatggt atgatgaaa taagaaatac tatgcagact cgtgaaggg c 51
 55
 <210> 310
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 310

 ggacgtgta gggactacta ctacggtatg gacgtc 36
 65 <210> 311
 <211> 15

ES 2 533 352 T3

<212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 311
 5 agctatgga tcagc 15

 <210> 312
 <211> 51
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 312
 15 tggatcagcg cttacaatgg taacacaaag tatgcacaga agctccaggg c 51

 <210> 313
 <211> 21
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens

 <400> 313
 25 aagcagctcg tcttgacta c 21

 <210> 314
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 314

 agctatgga tcagc 15
 35 <210> 315
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 315

 tggatcagcg cttacagtgg taatacaaag tatgcacaga agctccaggg c 51

 <210> 316
 45 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 316
 50 aagcagctcg tcttgacta c 21

 <210> 317
 <211> 15
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 317
 60 gactactaca tgcac 15

 <210> 318
 <211> 51
 <212> DNA
 65 <213> Homo sapiens

ES 2 533 352 T3

<400> 318
 tggatgcacc ctaacagtgg tggcacagac ttagcacaga ggtttcaggg c 51

5 <210> 319
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <400> 319
 gggggatatt gtagtacttt gagctgctcc ttctactggt acttcgatct c 51

15 <210> 320
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <400> 320
 agctatggaa tcagt 15

25 <210> 321
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <400> 321
 tggatcagcg cttacagtgg taacacaaag tatgcacaga agttccaggg c 51

35 <210> 322
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <400> 322
 aggcagctcg cggtggacta c 21

45 <210> 323
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <400> 323
 agctatagca tgaac 15

55 <210> 324
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <400> 324
 ttcattagtg ctagaagtag taccatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

65 <210> 325
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

70 <400> 325
 cctaaagtgg ggggcggtat ggacgtc 27

ES 2 533 352 T3

<210> 326
 <211> 15
 <212> DNA
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 326
 agctatagca tgaac 15
 10
 <210> 327
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 327

 atcattagta gtagaagtag tatcatcac tacgcagact ctgtgaagg c 51
 20 <210> 328
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 328

 cctaaagtgg ggggcggtat ggacgtc 27
 30 <210> 329
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 329
 35 agatattgta tcagc 15

 <210> 330
 <211> 51
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 330
 45 tggatcagcg cttacagtgg taacacaaac tatgcacaga agctccagg c 51

 <210> 331
 <211> 21
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 331

 cggcagcttt actttgacta c 21
 55
 <210> 332
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 332

 agttactact ggagc 15
 65 <210> 333
 <211> 48

ES 2 533 352 T3

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 333
 5 cgatatatc ccagtgaggag aaccaactac aaccctccc tcaagagt 48
 <210> 334
 <211> 51
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 334
 15 gaggcatatg agctgcaact gggcctctac tactactacg gtatggacgt c 51
 <210> 335
 <211> 15
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 335
 agttactact ggagc 15
 25 <210> 336
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 336
 cgatatatc ccagtgaggag aaccaactac aaccctccc tcaagagt 48
 35 <210> 337
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 337
 gaggcatatg agctgcaact gggcctctac tactactacg gtatggacgt c 51
 <210> 338
 45 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 338
 50 agtgggggtt actactggag c 21
 <210> 339
 <211> 39
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 339
 60 tacagtgagg acacctacta caaccgtcc ctcaggagt 39
 <210> 340
 <211> 42
 <212> DNA
 65 <213> Homo sapiens

ES 2 533 352 T3

<400> 340

gaggccggtg gtaactccgc ctactactac ggtatggacg tc 42

5 <210> 341
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <400> 341

gactactaca tgagc 15

15 <210> 342
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <400> 342

tacattagta gtagtcgtag taccatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

25 <210> 343
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 343

30 gatcgcacgt attaccttgg ttcggggagt tatgaagga tggacgtc 48

<210> 344
 <211> 88
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

<400> 344

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

40 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val 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
 85

45 <210> 345
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 345

50 cgggcaagtc agggcattag aatgattta ggc 33

<210> 346
 <211> 21

ES 2 533 352 T3

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 346
 5 gctgcatcca gtttgcaaag t 21
 <210> 347
 <211> 27
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 347
 15 ctacagcata atagtaaccc attcact 27
 <210> 348
 <211> 33
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 348
 25 agggccagtc agagtgttag cagaaacta gtc 33
 <210> 349
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 349
 ggggcatcca ctagggcaa t 21
 35 <210> 350
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 350
 cagcagtata aaagctggcg gacg 24
 <210> 351
 45 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 351
 50 cgggcaagtc agagcattag cagctattta aat 33
 <210> 352
 <211> 21
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 352
 60 gctgcatcca gtttgcaaag t 21
 <210> 353
 <211> 27
 <212> DNA
 65 <213> Homo sapiens

<400> 353
caacagagtt acagtacccc attcact 27

5 <210> 354
<211> 33
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <400> 354
agggccagtc agagtgttag taggaattta gcc 33

15 <210> 355
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20 <400> 355
ggtgcatcca ccaggccac t 21

25 <210> 356
<211> 30
<212> DNA
<213> Homo sapiens

30 <400> 356
cagcagtata ataactggcc cacgtggacg 30

35 <210> 357
<211> 33
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <400> 357
cgggcaagtc agggcattag aaatgattta ggc 33

45 <210> 358
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <400> 358
gctgcatcca gtttcaaag t 21

55 <210> 359
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60 <400> 359
ctacagcata atagttaccc tccgacg 27

65 <210> 360
<211> 33
<212> DNA
<213> Homo sapiens

70 <400> 360
cgggcaagtc agggcattag aaatgattta ggc 33

<210> 361
 <211> 21
 <212> DNA
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 361

 gctgcatcca gttgcaaag t 21
 10
 <210> 362
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 362

 ctacagcata aaagttaccc gctcact 27
 20
 <210> 363
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 363

 cgggcaagtc agggcattag aaatgattta ggc 33
 30
 <210> 364
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 364
 35
 gctgcatcca gttgcaaag t 21

 <210> 365
 <211> 27
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 365
 45 ctacagcata aaagttaccc gctcact 27

 <210> 366
 <211> 33
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 366

 cgggcaagtc agggcattag aaatgattta ggc 33
 55
 <210> 367
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 367

 gctgcatcca gttgcaaag t 21
 65 <210> 368
 <211> 27

ES 2 533 352 T3

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 368
 5 ctacagcata agagttaccc gctcact 27
 <210> 369
 <211> 30
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 369
 15 cgggcaagtc agggcattag aaatgattta 30
 <210> 370
 <211> 21
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 370
 gctgcatcca gttgcaaag t 21
 25 <210> 371
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 371
 ctacagcata aaagttaccc gctcact 27
 35 <210> 372
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 372
 cgggcgagtc aggtattag gagctggta gcc 33
 <210> 373
 45 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 373
 50 gctgcatcca gttgcaaag t 21
 <210> 374
 <211> 27
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 374
 60 caacaggcta acaattccc tcggacg 27
 <210> 375
 <211> 33
 <212> DNA
 65 <213> Homo sapiens

<400> 375
 agggccagtc agagtgttag cagcaactta gcc 33

5 <210> 376
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <400> 376
 ggtgcatcca ccagggccgc t 21
 <210> 377
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <400> 377
 cagcactata taaactggcc taagtgacg 30
 <210> 378
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <400> 378
 agggccagtc agagtattag cagcagctta gcc 33
 <210> 379
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <400> 379
 ggtgcatcca ccagggccac t 21
 <210> 380
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 380
 cagcaatag ataactggcc gctcact 27
 <210> 381
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <400> 381
 aagtctagtc agagcctcct gcatagtgat ggaaagacct atttgat 48
 <210> 382
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

65 <400> 382
 gaagttcca cccggttctc t 21

<210> 383
 <211> 27
 <212> DNA
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 383

 atgcaaagta tacagcttcc gctcact 27
 10
 <210> 384
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 384

 agggccagtc agagtgttag cagcaactta gcc 33
 20 <210> 385
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 385

 gatgcatcca ccagggccac t 21
 30
 <210> 386
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 386
 35
 cagcagtatg ataactggcc gctcact 27

 <210> 387
 <211> 33
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 387
 45 agggccagtc agagtgttag cagcaactta gcc 33

 <210> 388
 <211> 21
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 388

 gatgcatcca ccagggccgc t 21
 55
 <210> 389
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 389

 cagcagtatg ataactggcc gctcact 27
 65 <210> 390
 <211> 33

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 390
 5 agggccagtc agagtattag caccagctta gcc 33
 <210> 391
 <211> 21
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 391
 15 ggtacatcca ccagggccac t 21
 <210> 392
 <211> 27
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 392
 caacagtatg atatctggcc gctcact 27
 25 <210> 393
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 393
 agggccagtc agagtgttag cagcaactta gcc 33
 35 <210> 394
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 394
 ggtgcatcca ccagggccac t 21
 <210> 395
 45 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 395
 50 cagcagtatg ataactggcc gctcact 27
 <210> 396
 <211> 51
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 396
 60 aagaccagcc agagtgtttt atacagctcc aaaaacaaga acttcttagc t 51
 <210> 397
 <211> 21
 <212> DNA
 65 <213> Homo sapiens

<400> 397
 tgggcatcta cccggaatc c 21
 5 <210> 398
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 398
 cagcaatatt atagtactcc attcact 27
 <210> 399
 15 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 399
 20 agggccagtc agagtattag cagcaactta gcc 33
 <210> 400
 <211> 21
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 400
 30 ggtgcatcca ccagggccac t 21
 <210> 401
 <211> 27
 <212> DNA
 35 <213> Homo sapiens
 <400> 401
 cagcagtatg atacctggcc tctcact 27
 40 <210> 402
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 402
 cgggcgagtc agggcattag caattattta gcc 33
 50 <210> 403
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 403
 gctgcatcca cttacaatc a 21
 <210> 404
 60 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 404
 65 caaaagtata accgtgcccc attcact 27

<210> 405
 <211> 33
 <212> DNA
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 405

 10 cgggcgagtc agggcattag caattattha gcc 33
 <210> 406
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 406

 gctgcatcca cttgcaatc a 21
 20 <210> 407
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 407

 caaaagtata accgtgcccc attcact 27
 30 <210> 408
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 408
 35 agggccagtc agagtgttag cagcaactha gcc 33
 <210> 409
 <211> 21
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 409
 45 gatgcatcca ccagggccgc t 21
 <210> 410
 <211> 27
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 410

 55 cagcagtatg ataactggcc gctcact 27
 <210> 411
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 411

 cgggcaagtc agggcattat aatgattta ggc 33
 65 <210> 412
 <211> 21

ES 2 533 352 T3

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 412
 5 gctgcatcca gttgcaaag t 21
 <210> 413
 <211> 27
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 413
 15 ctacagcata atagttacc tccgacg 27
 <210> 414
 <211> 48
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 414
 aggtctagtc aaagcctcgt atatagtgat ggacacacct gcttgaat 48
 25 <210> 415
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 415
 aaggttcta actgggactc t 21
 35 <210> 416
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 416
 atgcaaggta cacactggcc tctgtgcagt 30
 <210> 417
 45 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 417
 50 aggtctagtc aaagcctcgt atatagtgat ggacacacct gcttgaat 48
 <210> 418
 <211> 21
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 418
 60 aaggttcta actgggactc t 21
 <210> 419
 <211> 30
 <212> DNA
 65 <213> Homo sapiens

<400> 419
atgcaaggta cacactggcc tctgtgcagt 30

5 <210> 420
<211> 33
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <400> 420
cgggcgagtc aggccattag cattattta gcc 33

15 <210> 421
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20 <400> 421
gctgcatcca gtttgcaaag t 21

25 <210> 422
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

30 <400> 422
caacagtata gtagtacc ctcggacg 27

35 <210> 423
<211> 33
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <400> 423
agggccagtc agagtgttta cagcaactta gcc 33

45 <210> 424
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <400> 424
ggtgctcca ccagggccac t 21

55 <210> 425
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60 <400> 425
cagcagtatt ataactggcc gtggacg 27

65 <210> 426
<211> 1409
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
65 <221> CDS
<222> (16)..(1398)

ES 2 533 352 T3

<400> 426

gtcgcagccg ccacc atg gag tgg acc tgg agg gtc ctt ttc ttg gtg gca 51
Met Glu Trp Thr Trp Arg Val Leu Phe Leu Val Ala
1 5 10

gca gca aca ggt gcc cac tcc cag gtt cag ctg gtg cag tct gga gct 99
Ala Ala Thr Gly Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
15 20 25

gag gtg aag aag cct ggg gcc tca gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct 147
Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
30 35 40

ggt tac acc ttt acc aga tat ggt atc agc tgg gtg cga cag gcc cct 195
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
45 50 55 60

gga caa ggg ctt gag tgg atg gga tgg atc agc act tac agt ggt aac 243
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn
65 70 75

aca aac tat gca cag aag ctc cag ggc aga gtc acc atg acc aca gac 291
Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp
80 85 90

aca tcc acg agc aca gcc tac atg gag ctg agg agc ctg aga tct gac 339
Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp
95 100 105

gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg aga cgg cag ctt tac ttt gac tac 387
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr
110 115 120

tgg gcc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca gct agc acc aag gcc 435
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
125 130 135 140

cca tcg gtc ttc ccc ctg gcg ccc tgc tcc agg agc acc tcc gag agc 483
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145 150 155

aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg 531
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
160 165 170

acg gtg tcg tgg aac tca ggc gct ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc 579
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
175 180 185

cca gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg 627
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Ser Leu Ser Ser Val Val
190 195 200

acc gtg ccc tcc agc aac ttc ggc acc cag acc tac acc tgc aac gta 675
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
205 210 215 220

gat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag aca gtt gag cgc aaa 723
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
225 230 235

tgt tgt gtc gag tgc cca ccg tgc cca gca cca cct gtg gca gga ccg 771

5

ES 2 533 352 T3

	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	
				240					245					250			
	tca	gtc	ttc	ctc	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	acc	ctc	atg	atc	tcc	819
	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
			255					260					265				
	cgg	acc	cct	gag	gtc	acg	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cac	gaa	gac	867
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	
		270					275					280					
	ccc	gag	gtc	cag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gac	ggc	gtg	gag	gtg	cat	aat	915
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	300
						290					295						
	gcc	aag	aca	aag	cca	cgg	gag	gag	cag	ttc	aac	agc	acg	ttc	cg	gtg	963
	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	
					305					310					315		
	gtc	agc	gtc	ctc	acc	g	gtg	cac	cag	gac	tgg	ctg	aac	ggc	aag	gag	1011
	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	
				320					325					330			
	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	ggc	ctc	cca	gcc	ccc	atc	gag	aaa	1059
	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	
			335					340					345				
	acc	atc	tcc	aaa	acc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	1107
	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	
							355					360					
	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gag	gag	atg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	1155
	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	380
						370					375						
	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tac	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	1203
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
					385					390					395		
	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	aca	cct	ccc	atg	ctg	1251
	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	
				400					405					410			
	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	1299
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
				415				420					425				
	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	1347
	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
							435					440					
	gct	ctg	cac	aac	cac	tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	ctg	tct	ccg	ggt	1395
	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	460
						450					455						
	aaa	tgagcggccg	c														1409
	Lys																
	<210>	427															
	<211>	461															
5	<212>	PRT															
	<213>	Homo sapiens															
	<400>	427															
10	Met	Glu	Trp	Thr	Trp	Arg	Val	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly	
	1				5					10					15		

ES 2 533 352 T3

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Arg Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala
 65 70 80
 Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 130 135 140
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 145 150 155 160
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 165 170 175
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 180 185 190
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 195 200 205
 Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 210 215 220
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
 225 230 235 240
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
 245 250 255
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 260 265 270
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
 275 280 285
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 290 295 300
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
 305 310 315 320
 Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 325 330 335
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 340 345 350
 Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 355 360 365
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 370 375 380

ES 2 533 352 T3

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 385 390 395 400
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 405 410 415
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 420 425 430
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 435 440 445
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 428
 <211> 741
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (24)..(725)

<400> 428

gtcgcagcttt aaacgccgcc acc atg gaa gcg ccg gcg cag ctt ctc ttc ctc 53
 Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu
 1 5 10
 ctg cta ctc tgg ctc cca gat acc act gga gaa ata gtg atg acg cag 101
 Leu Leu Leu Trp Leu Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Met Thr Gln
 15 20 25
 tct cca gcc acc ctg tct gtg tct cct ggg gaa aga gcc acc ctc tcc 149
 Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 30 35 40
 tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc aac tta gcc tgg ttc cag cag 197
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln
 45 50 55
 aaa cct ggc cag gct ccc agg ccc ctc atc tat gat gca tcc acc agg 245
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg
 60 65 70
 gcc act ggt gtc cca gcc agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac 293
 Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 75 80 85
 ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag tct gaa gat ttt gca gtt tat 341
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 95 100 105
 tac tgt cag cag tat gat aac tgg ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc 389
 Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 110 115 120
 aag gtg gag atc aaa cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc 437
 Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 125 130 135
 ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc 485
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 140 145 150
 ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg 533

15

ES 2 533 352 T3

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 155 160 165 170
 gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag 581
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 175 180 185
 gac agc aag gac agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc 629
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 190 195 200
 aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat 677
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 205 210 215
 cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt 725
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 220 225 230
 taggatccgc ggccgc 741

<210> 429
 <211> 234
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 429

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15
 Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30
 Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 35 40 45
 Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60
 Arg Pro Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95
 Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
 100 105 110
 Asn Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 130 135 140
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 165 170 175
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 195 200 205
 10 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 210 215 220
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<210> 430
 15 <211> 866
 <212> PRT

ES 2 533 352 T3

<213> Homo sapiens

<400> 430

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35 40 45
 Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50 55 60
 Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
 65 70 75 80
 His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
 85 90 95
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
 115 120 125
 Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
 165 170 175
 Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
 180 185 190
 Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205
 Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
 210 215 220
 Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
 245 250 255
 Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
 260 265 270
 Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
 290 295 300
 5 Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp

ES 2 533 352 T3

305					310					315					320
Val	Tyr	Trp	Phe	Ile 325	Thr	Gly	Ile	Ser	Ile 330	Leu	Leu	Val	Gly	Ser 335	Val
Ile	Leu	Leu	Ile 340	Val	Cys	Met	Thr	Trp 345	Arg	Leu	Ala	Gly	Pro 350	Gly	Ser
Glu	Lys	Tyr 355	Ser	Asp	Asp	Thr	Lys 360	Tyr	Thr	Asp	Gly	Leu 365	Pro	Ala	Ala
Asp	Leu 370	Ile	Pro	Pro	Pro	Leu 375	Lys	Pro	Arg	Lys	Val 380	Trp	Ile	Ile	Tyr
Ser 385	Ala	Asp	His	Pro	Leu 390	Tyr	Val	Asp	Val	Val 395	Leu	Lys	Phe	Ala	Gln 400
Phe	Leu	Leu	Thr	Ala 405	Cys	Gly	Thr	Glu	Val 410	Ala	Leu	Asp	Leu	Leu 415	Glu
Glu	Gln	Ala	Ile 420	Ser	Glu	Ala	Gly	Val 425	Met	Thr	Trp	Val	Gly 430	Arg	Gln
Lys	Gln	Glu 435	Met	Val	Glu	Ser	Asn 440	Ser	Lys	Ile	Ile	Val 445	Leu	Cys	Ser
Arg	Gly 450	Thr	Arg	Ala	Lys	Trp 455	Gln	Ala	Leu	Leu	Gly 460	Arg	Gly	Ala	Pro
Val 465	Arg	Leu	Arg	Cys	Asp 470	His	Gly	Lys	Pro	Val 475	Gly	Asp	Leu	Phe	Thr 480
Ala	Ala	Met	Asn	Met 485	Ile	Leu	Pro	Asp	Phe 490	Lys	Arg	Pro	Ala	Cys 495	Phe
Gly	Thr	Tyr	Val 500	Val	Cys	Tyr	Phe	Ser 505	Glu	Val	Ser	Cys	Asp 510	Gly	Asp
Val	Pro	Asp 515	Leu	Phe	Gly	Ala	Ala 520	Pro	Arg	Tyr	Pro	Leu	Met 525	Asp	Arg
Phe	Glu 530	Glu	Val	Tyr	Phe	Arg 535	Ile	Gln	Asp	Leu	Glu 540	Met	Phe	Gln	Pro
Gly 545	Arg	Met	His	Arg	Val 550	Gly	Glu	Leu	Ser	Gly 555	Asp	Asn	Tyr	Leu	Arg 560
Ser	Pro	Gly	Gly	Arg 565	Gln	Leu	Arg	Ala	Ala 570	Leu	Asp	Arg	Phe	Arg 575	Asp
Trp	Gln	Val	Arg 580	Cys	Pro	Asp	Trp	Phe 585	Glu	Cys	Glu	Asn	Leu 590	Tyr	Ser
Ala	Asp	Asp 595	Gln	Asp	Ala	Pro	Ser 600	Leu	Asp	Glu	Glu	Val 605	Phe	Glu	Glu
Pro	Leu 610	Leu	Pro	Pro	Gly	Thr 615	Gly	Ile	Val	Lys	Arg 620	Ala	Pro	Leu	Val
Arg 625	Glu	Pro	Gly	Ser	Gln 630	Ala	Cys	Leu	Ala	Ile 635	Asp	Pro	Leu	Val	Gly 640
Glu	Glu	Gly	Gly	Ala 645	Ala	Val	Ala	Lys	Leu 650	Glu	Pro	His	Leu	Gln 655	Pro
Arg	Gly	Gln	Pro 660	Ala	Pro	Gln	Pro	Leu 665	His	Thr	Leu	Val	Leu 670	Ala	Ala
Glu	Glu	Gly	Ala	Leu	Val	Ala	Ala	Val	Glu	Pro	Gly	Pro	Leu	Ala	Asp

ES 2 533 352 T3

675 680 685
 Gly Ala Ala Val Arg Leu Ala Leu Ala Gly Glu Gly Glu Ala Cys Pro
 690 695 700
 Leu Leu Gly Ser Pro Gly Ala Gly Arg Asn Ser Val Leu Phe Leu Pro
 705 710 715
 Val Asp Pro Glu Asp Ser Pro Leu Gly Ser Ser Thr Pro Met Ala Ser
 725 730 735
 Pro Asp Leu Leu Pro Glu Asp Val Arg Glu His Leu Glu Gly Leu Met
 740 745 750
 Leu Ser Leu Phe Glu Gln Ser Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Gly Cys
 755 760 765
 Ser Arg Pro Ala Met Val Leu Thr Asp Pro His Thr Pro Tyr Glu Glu
 770 775 780
 Glu Gln Arg Gln Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg Ser
 785 790 795
 Ser Pro Gln Pro Pro Glu Gly Leu Thr Glu Met Glu Glu Glu Glu
 805 810 815
 Glu Glu Gln Asp Pro Gly Lys Pro Ala Leu Pro Leu Ser Pro Glu Asp
 820 825 830
 Leu Glu Ser Leu Arg Ser Leu Gln Arg Gln Leu Leu Phe Arg Gln Leu
 835 840 845
 Gln Lys Asn Ser Gly Trp Asp Thr Met Gly Ser Glu Ser Glu Gly Pro
 850 855 860
 Ser Ala
 865

<210> 431

<211> 344

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: construcción sintética

10

<400> 431

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

ES 2 533 352 T3

	100					105					110				
Glu	Leu	Ser	Val	Leu	Gln	Leu	Asn	Thr	Asn	Glu	Arg	Leu	Cys	Val	Arg
		115					120					125			
Phe	Glu	Phe	Leu	Ser	Lys	Leu	Arg	His	His	His	Arg	Arg	Trp	Arg	Phe
	130					135					140				
Thr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Val	Asp	Pro	Asp	Gln	Glu	Tyr	Glu	Val	Thr
145					150					155					160
Val	His	His	Leu	Pro	Lys	Pro	Ile	Pro	Asp	Gly	Asp	Pro	Asn	His	Gln
				165					170					175	
Ser	Lys	Asn	Phe	Leu	Val	Pro	Asp	Cys	Glu	His	Ala	Arg	Met	Lys	Val
			180					185					190		
Thr	Thr	Pro	Cys	Met	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Trp	Asp	Pro	Asn	Ile	Thr
		195					200					205			
Val	Glu	Thr	Leu	Glu	Ala	His	Gln	Leu	Arg	Val	Ser	Phe	Thr	Leu	Trp
	210					215					220				
Asn	Glu	Ser	Thr	His	Tyr	Gln	Ile	Leu	Leu	Thr	Ser	Phe	Pro	His	Met
225					230					235					240
Glu	Asn	His	Ser	Cys	Phe	Glu	His	Met	His	His	Ile	Pro	Ala	Pro	Arg
				245					250					255	
Pro	Glu	Glu	Phe	His	Gln	Arg	Ser	Asn	Val	Thr	Leu	Thr	Leu	Arg	Asn
			260					265					270		
Leu	Lys	Gly	Cys	Cys	Arg	His	Gln	Val	Gln	Ile	Gln	Pro	Phe	Phe	Ser
		275					280					285			
Ser	Cys	Leu	Asn	Asp	Cys	Leu	Arg	His	Ser	Ala	Thr	Val	Ser	Cys	Pro
	290					295					300				
Glu	Met	Pro	Asp	Thr	Pro	Glu	Pro	Ile	Pro	Asp	Tyr	Met	Pro	Leu	Trp
305					310					315					320
Glu	Pro	Arg	Ser	Gly	Ser	Ser	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly
				325					330					335	
Ser	Ser	His	His	His	His	His	His								
			340												

<210> 432
 <211> 322
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 432

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

ES 2 533 352 T3

Ser Val Ser Ser Thr Gln His Gly Glu Leu Val Pro Val Leu His Val
 85 90 95
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Lys
 115 120 125
 Phe Gln Phe Leu Ser Met Leu Gln His His Arg Lys Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Ser Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Gly Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Lys
 165 170 175
 Ser Lys Ile Ile Phe Val Pro Asp Cys Glu Asp Ser Lys Met Lys Met
 180 185 190
 Thr Thr Ser Cys Val Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205
 Val Glu Thr Leu Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp Phe Thr Leu Trp
 210 215 220
 Asn Glu Ser Thr Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg
 245 250 255
 Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
 260 265 270
 Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
 290 295 300
 Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
 305 310 315 320

Leu Trp

<210> 433

<211> 344

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

10

<400> 433

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

ES 2 533 352 T3

Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
65 70 75 80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
85 90 95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
100 105 110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
115 120 125
Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
130 135 140
Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145 150 155 160
Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
165 170 175
Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
180 185 190
Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
195 200 205
Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
210 215 220
Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
225 230 235 240
Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
245 250 255
Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
260 265 270
Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
275 280 285
Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
290 295 300
Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
305 310 315 320
Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Gly
325 330 335
Ser Ser His His His His His His

<210> 434

<211> 344

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

10

<400> 434

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser

ES 2 533 352 T3

20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35 40
 Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50 55 60
 Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asn Ile Tyr Ile Asn Leu
 65 70 75 80
 Ser Val Ser Ser Thr Gln His Gly Glu Leu Val Pro Val Leu His Val
 85 90 95
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
 115 120 125
 Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
 165 170 175
 Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
 180 185 190
 Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205
 Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
 210 215 220
 Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
 245 250 255
 Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
 260 265 270
 Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
 290 295 300
 Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
 305 310 315 320
 Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
 325 330 335
 Ser Ser His His His His His His

<210> 435

<211> 344

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

10

<400> 435

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
20 25 30
Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
35 40 45
Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
50 55 60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
65 70 75 80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
85 90 95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
100 105 110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Lys
115 120 125
Phe Gln Phe Leu Ser Met Leu Gln His His Arg Lys Arg Trp Arg Phe
130 135 140
Ser Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Gly Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145 150 155 160
Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
165 170 175
Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
180 185 190
Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
195 200 205
Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
210 215 220
Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
225 230 235 240
Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
245 250 255
Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
260 265 270
Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
275 280 285
Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
290 295 300
Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
305 310 315
Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
325 330 335
Ser Ser His His His His His His
340

<210> 436

<211> 344

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

10

<400> 436

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35 40 45
 Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50 55 60
 Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
 65 70 75 80
 His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
 85 90 95
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
 115 120 125
 Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Lys
 165 170 175
 Ser Lys Ile Ile Phe Val Pro Asp Cys Glu Asp Ser Lys Met Lys Met
 180 185 190
 Thr Thr Ser Cys Val Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205
 Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
 210 215 220
 Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
 245 250 255
 Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
 260 265 270
 Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
 290 295 300
 Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
 305 310 315 320
 Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
 325 330 335
 Ser Ser His His His His His His

- 5 <210> 437
- <211> 344
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

<400> 437

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
20 25 30
Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
35 40 45
Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
50 55 60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
65 70 75 80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
85 90 95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
100 105 110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
115 120 125
Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
130 135 140
Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145 150 155 160
Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
165 170 175
Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
180 185 190
Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
195 200 205
Val Glu Thr Leu Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp Phe Thr Leu Trp
210 215 220
Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
225 230 235 240
Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
245 250 255
Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
260 265 270
Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
275 280 285
Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
290 295 300
Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
305 310 315 320
Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
325 330 335
Ser Ser His His His His His His
340

5 <210> 438
<211> 346
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: construcción sintética

<400> 438

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35 40 45
 Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50 55 60
 Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
 65 70 75 80
 His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
 85 90 95
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
 115 120 125
 Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
 165 170 175
 Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
 180 185 190
 Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205
 Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
 210 215 220
 Asn Glu Ser Thr Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg
 245 250 255
 Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
 260 265 270
 Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
 290 295 300
 Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
 305 310 315 320
 Leu Trp Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 325 330 335
 Lys Gly Ser Ser His His His His His His
 340 345

5 <210> 439
 <211> 344
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

<400> 439

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
20 25 30
Leu Arg Leu Leu Asp Phe Pro Ala Pro Val Cys Ala Gln Glu Gly Leu
35 40 45
Ser Cys Arg Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
50 55 60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
65 70 75 80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
85 90 95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
100 105 110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
115 120 125
Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
130 135 140
Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145 150 155 160
Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
165 170 175
Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
180 185 190
Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
195 200 205
Val Glu Thr Leu Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp Phe Thr Leu Trp
210 215 220
Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
225 230 235 240
Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
245 250 255
Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
260 265 270
Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
275 280 285
Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
290 295 300
Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
305 310 315 320
Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
325 330 335
Ser Ser His His His His His His
340

- 5 <210> 440
- <211> 344
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

<400> 440

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35 40 45
 Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50 55 60
 Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asn Ile Tyr Ile Asn Leu
 65 70 75 80
 Ser Val Ser Ser Thr Gln His Gly Glu Leu Val Pro Val Leu His Val
 85 90 95
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
 115 120 125
 Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
 165 170 175
 Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
 180 185 190
 Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205
 Val Glu Thr Leu Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp Phe Thr Leu Trp
 210 215 220
 Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
 245 250 255
 Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
 260 265 270
 Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
 290 295 300
 Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
 305 310 315 320
 Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
 325 330 335
 Ser Ser His His His His His His

- 5 <210> 441
- <211> 344
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

<400> 441

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
20 25 30
Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
35 40 45
Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
50 55 60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
65 70 75 80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
85 90 95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
100 105 110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Lys
115 120 125
Phe Gln Phe Leu Ser Met Leu Gln His His Arg Lys Arg Trp Arg Phe
130 135 140
Ser Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Gly Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145 150 155 160
Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
165 170 175
Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
180 185 190
Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
195 200 205
Val Glu Thr Leu Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp Phe Thr Leu Trp
210 215 220
Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
225 230 235 240
Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
245 250 255
Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
260 265 270
Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
275 280 285
Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
290 295 300
Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
305 310 315 320
Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
325 330 335
Ser Ser His His His His His His
340

5 <210> 442
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

<400> 442

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35 40 45
 Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50 55 60
 Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
 65 70 75 80
 His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
 85 90 95
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
 115 120 125
 Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Lys
 165 170 175
 Ser Lys Ile Ile Phe Val Pro Asp Cys Glu Asp Ser Lys Met Lys Met
 180 185 190
 Thr Thr Ser Cys Val Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205
 Val Glu Thr Leu Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp Phe Thr Leu Trp
 210 215 220
 Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
 245 250 255
 Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
 260 265 270
 Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
 290 295 300
 Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
 305 310 315 320
 Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Gly
 325 330 335
 Ser Ser His His His His His His

<210> 443

5

<211> 346

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

<400> 443

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
20 25 30
Leu Arg Leu Leu Asp Phe Pro Ala Pro Val Cys Ala Gln Glu Gly Leu
35 40 45
Ser Cys Arg Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
50 55 60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
65 70 75 80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
85 90 95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
100 105 110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
115 120 125
Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
130 135 140
Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145 150 155 160
Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
165 170 175
Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
180 185 190
Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
195 200 205
Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
210 215 220
Asn Glu Ser Thr Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser
225 230 235 240
Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg
245 250 255
Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
260 265 270
Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
275 280 285
Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
290 295 300
Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
305 310 315 320
Leu Trp Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
325 330 335
Lys Gly Ser Ser His His His His His His
340 345

- 5 <210> 444
- <211> 346
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

<400> 444

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35 40 45
 Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50 55 60
 Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asn Ile Tyr Ile Asn Leu
 65 70 75 80
 Ser Val Ser Ser Thr Gln His Gly Glu Leu Val Pro Val Leu His Val
 85 90 95
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
 115 120 125
 Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
 165 170 175
 Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
 180 185 190
 Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205
 Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
 210 215 220
 Asn Glu Ser Thr Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg
 245 250 255
 Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
 260 265 270
 Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
 290 295 300
 Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
 305 310 315
 Leu Trp Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 325 330 335
 Lys Gly Ser Ser His His His His His His
 340 345

<210> 445

<211> 346

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

10

<400> 445

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
20 25 30
Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
35 40 45
Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
50 55 60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
65 70 75 80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
85 90 95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
100 105 110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Lys
115
Phe Gln Phe Leu Ser Met Leu Gln His His Arg Lys Arg Trp Arg Phe
130 135 140
Ser Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Gly Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145 150 155 160
Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
165 170 175
Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
180 185 190
Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
195 200 205
Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
210 215 220
Asn Glu Ser Thr Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser
225 230 235 240
Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg
245 250 255
Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
260 265 270
Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
275 280 285
Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
290 295 300
Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
305 310 315 320
Leu Trp Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
325 330 335
Lys Gly Ser Ser His His His His His His
340 345

- 5 <210> 446
- <211> 346
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: construcción sintética

<400> 446

ES 2 533 352 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
 20 25 30
 Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35 40 45
 Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50 55 60
 Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
 65 70 75 80
 His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
 85 90 95
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
 115 120 125
 Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Lys
 165 170 175
 Ser Lys Ile Ile Phe Val Pro Asp Cys Glu Asp Ser Lys Met Lys Met
 180 185 190
 Thr Thr Ser Cys Val Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205
 Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
 210 215 220
 Asn Glu Ser Thr Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg
 245 250 255
 Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
 260 265 270
 Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
 290 295 300
 Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
 305 310 315 320
 Leu Trp Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 325 330 335
 Lys Gly Ser Ser His His His His His His

- 5 <210> 447
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 447

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 448

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

10

<400> 448

Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala
1 5 10

15 <210> 449

<211> 88

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

<400> 449

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala 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 Ser Asn
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 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

25 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
85

<210> 450

<211> 88

<212> PRT

30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

35 <400> 450

Glu Ile Val 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 Ser Ser Asn
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 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 Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
85

ES 2 533 352 T3

<210> 451
 <211> 88
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

<400> 451

10 Glu Ile Val Leu 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 Ser Ser Asn
 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 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 Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 85

<210> 452
 <211> 88
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Construcción sintética

<400> 452

20 Glu Ile Val Leu 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 Ser Ser Asn
 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 Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Pro 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
 85

<210> 453
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> Aminoácido variable

<400> 453

Xaa Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 454

<211> 5

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aminoácido variable

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aminoácido variable

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aminoácido variable

25

<400> 454

Xaa Tyr Xaa Met Xaa

1 5

30

<210> 455

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

35

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aminoácido variable

<400> 455

45

Ser Tyr Gly Met Xaa

1

5

<210> 456

<211> 17

50 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

55

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aminoácido variable

60

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Aminoácido variable

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 5 <223> Aminoácido variable

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(15)
 10 <223> Aminoácido variable

<400> 456
 Trp Ile Ser Xaa Tyr Xaa Gly Asn Thr Xaa Tyr Ala Gln Xaa Xaa Gln
 1 5 10 15

Gly
 15
 <210> 457
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Aminoácido variable

<220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(6)
 <223> Aminoácido variable

<220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (8) .. (8)
 <223> Aminoácido variable

<220>
 40 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Aminoácido variable

<400> 457
 45 Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly
 <210> 458
 <211> 17
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7) .. (8)
 <223> Aminoácido variable

60
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Aminoácido variable

5 <400> 458

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Xaa Xaa Lys Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 459

10 <211> 7

<212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

20 <223> Aminoácido variable

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(5)

25 <223> Aminoácido variable

<400> 459

Xaa Gln Leu Xaa Xaa Asp Tyr
 1 5

30

<210> 460

<211> 7

<212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aminoácido variable

<220>

45 <221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aminoácido variable

<400> 460

50

Xaa Gln Leu Xaa Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 461

<211> 11

55 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

60

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Aminoácido variable

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7) .. (9)
 <223> Aminoácido variable

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Aminoácido variable

15 <400> 461
 Arg A1a Ser Gln Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Leu Xaa
 1 5 10

<210> 462
 20 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 25 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(9)
 30 <223> Aminoácido variable

<400> 462
 Arg A1a Ser Gln Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Leu A1a
 1 5 10

35 <210> 463
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>
 45 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(8)
 <223> Aminoácido variable

<220>
 50 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Aminoácido variable

<400> 463
 55 Arg A1a Ser Gln Ser Val Xaa Xaa Asn Leu Xaa
 1 5 10

<210> 464
 <211> 7
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (5)..(5)
 <223> Aminoácido variable

<400> 464

Ala Ala Ser Ser Xaa Gln Ser
 10 1 5

<210> 465
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Aminoácido variable

25 <400> 465

Ala Ala Ser Xaa Leu Gln Ser
 1 5

<210> 466
 30 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 35 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 40 <223> Aminoácido variable

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 45 <223> Aminoácido variable

<400> 466

Xaa Xaa Ser Thr Arg Ala Xaa
 50 1 5

<210> 467
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>
 60 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Aminoácido variable

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(8)
 <223> Aminoácido variable
 5
 <400> 467

 Leu Gln His Xaa Ser Tyr Xaa Xaa Thr
 1 5
 10 <210> 468
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 15 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (2)..(6)
 <223> Aminoácido variable

 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (8)..(8)
 <223> Aminoácido variable

 <400> 468

 30 Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
 1 5

 <210> 469
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Aminoácido variable
 45
 <400> 469

 Gln Gln Tyr Asp Xaa Trp Pro Leu Thr
 1 5
 50 <210> 470
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 55 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoácido variable

 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (4)..(5)
<223> Aminoácido variable

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (7) .. (9)
<223> Aminoácido variable

<400> 470
10
Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Xaa Thr
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo que comprende una secuencia de aminoácidos de CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 224, una secuencia de aminoácidos de CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 225, una secuencia de aminoácidos de CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 226, una secuencia de aminoácidos de CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 146, una secuencia de aminoácidos de CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 147 y una secuencia de aminoácidos de CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 148, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo se fija al receptor A de la IL-17 humana.
2. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 40 y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 14, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo se fija al receptor A de la IL-17 humana.
3. Anticuerpo aislado o fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la SEQ ID n.º 427 y una secuencia de cadena ligera que comprende la SEQ ID n.º 429, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo se fija al receptor A de la IL-17 humana.
4. Anticuerpo o fragmento del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo IgG2.
5. Composición farmacéutica, que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Polinucleótido aislado, en donde dicho polinucleótido codifica el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
7. Plásmido, que comprende el polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 6.
8. Plásmido de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho plásmido es un vector de expresión.
9. Célula aislada, que comprende dicho vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha célula se selecciona del grupo que consiste en:
 - a. una célula procariota;
 - b. una célula eucariota;
 - c. una célula de mamífero;
 - d. una célula de insecto; y
 - e. una célula CHO.
10. Procedimiento para hacer el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la incubación de dicha célula aislada de acuerdo con la reivindicación 9 en las condiciones que le permiten expresar dicho anticuerpo.
11. Anticuerpo o fragmento del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 para ser usada en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica asociada a la activación del receptor A de la IL-17, en donde la enfermedad o afección patológica se selecciona del grupo que consiste en inflamación, enfermedad autoinmunitaria, artritis, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil de aparición sistémica, espondilitis anquilosante, espondilitis anquilosante juvenil, artritis psoriásica, artritis psoriásica juvenil, psoriasis, psoriasis en placas, artritis reumatoide de aparición sistémica, dermatomiositis, dermatitis atópica, esclerodermia, esclerodermia juvenil, polimiositis, sarcoidosis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso sistémico juvenil, enteropatías inflamatorias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, celiaquía, esclerosis múltiple, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad de injerto contra huésped.
12. Anticuerpo o fragmento del mismo para ser usado de acuerdo con la reivindicación 11, que además comprende la administración de un segundo tratamiento que comprende una composición farmacéutica.
13. Anticuerpo aislado, que comprende un anticuerpo producido por las células CHO de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por una secuencia que comprende la SEQ ID n.º 426 y una cadena ligera codificada por una secuencia que comprende la SEQ ID n.º 428.

14. Composición farmacéutica, que comprende el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 13.

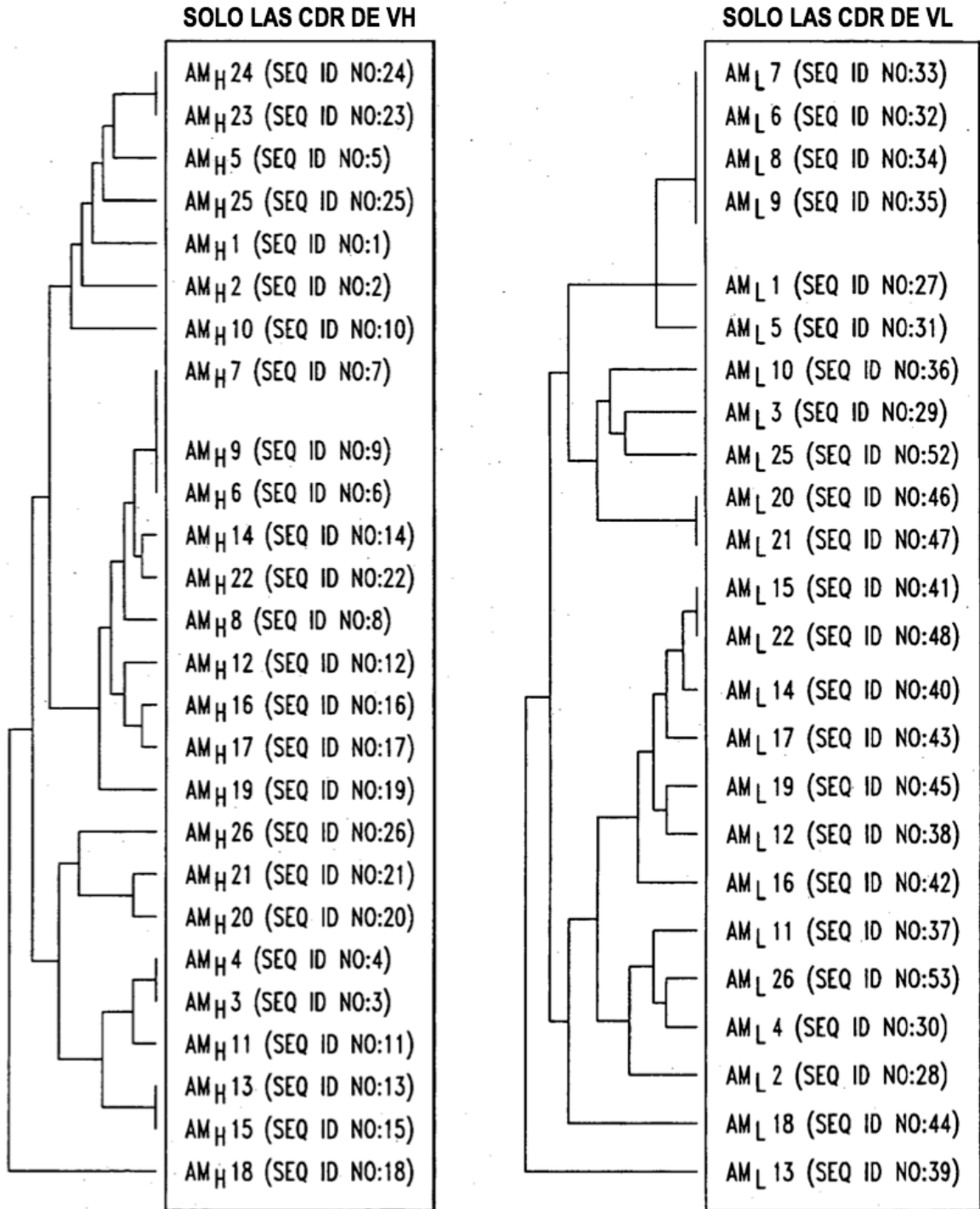


Fig. 1

DOMINIOS DE V _H	CDR1	CONECTOR SINTÉTICO	CDR2	CONECTOR SINTÉTICO	CDR3
SEQ ID NO:24	--SYNYS	GGGAAAGGGAAA	RIY...PSG.RTN...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	...E.A..Y.ELQLG...LYYYGMDV
SEQ ID NO:23	--SYNYS	GGGAAAGGGAAA	RIY...PSG.RTN...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	...E.A..Y.ELQLG...LYYYGMDV
SEQ ID NO:5	--SYNYS	GGGAAAGGGAAA	RIY...PSG.NTI...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	...E.N..YSE.SSG...LYYYGMDV
SEQ ID NO:1	--NYYNH	GGGAAAGGGAAA	DIY...YSG.STN...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	D.GELAWYY...GSGSYOFYYYYGMDV
SEQ ID NO:2	--GYNYS	GGGAAAGGGAAA	EIN...HSG.RTN...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	..GP...YYFD.SSG.Y.LYYYGLDV
SEQ ID NO:25	SGGYNYS	GGGAAAGGGAAA	YIY...YSG.NTY...YNPSLRS	GGGAAAGGGAAA	EAGGINSAYY.....Y..GMDV
SEQ ID NO:10	SGGYNYS	GGGAAAGGGAAA	YIY...FSG.SAY...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	E.....YY.D.SSG.....YPDFDI
SEQ ID NO:7	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYNG.NTN...YAKLQG	GGGAAAGGGAAA	GGGAAAGGGAAA
SEQ ID NO:9	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYNG.NTN...YAKLQG	GGGAAAGGGAAA	R.....DYDILT.G.....YNGFDP
SEQ ID NO:6	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYNG.NTN...YAKLQG	GGGAAAGGGAAA	R.....DYDILT.G.....YNGFDP
SEQ ID NO:8	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYNG.NTN...YAKLQG	GGGAAAGGGAAA	R.....DYDILT.G.....YNGFDP
SEQ ID NO:14	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISTYSG.NTN...YAKLQG	GGGAAAGGGAAA	R...QLYFDY-----
SEQ ID NO:22	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYSG.NTN...YAKLQG	GGGAAAGGGAAA	R...QLYFDY-----
SEQ ID NO:16	--SYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYNG.NTK...YAKLQG	GGGAAAGGGAAA	K...QLVFDY-----
SEQ ID NO:17	--SYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYSG.NTK...YAKLQG	GGGAAAGGGAAA	K...QLVFDY-----
SEQ ID NO:12	--SYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISTYKG.NTN...YAKLQG	GGGAAAGGGAAA	K...QLVFDY-----
SEQ ID NO:19	--SYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYSG.NTK...YAKLQGG	GGGAAAGGGAAA	R...QLALDY-----
SEQ ID NO:13	--SYGMQ	GGGAAAGGGAAA	VIW...YDG.NKK..YYADSVKG	GGGAAAGGGAAAGRVR.D.....YYGMDV
SEQ ID NO:15	--SYGMQ	GGGAAAGGGAAA	VIW...YDG.NKK..YYADSVKG	GGGAAAGGGAAAGRVR.D.....YYGMDV
SEQ ID NO:4	--SYGMH	GGGAAAGGGAAA	VIW...YDGSN.K..HYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...D.T...G.V.....Y-----
SEQ ID NO:3	--SYGMH	GGGAAAGGGAAA	VIW...YDGSN.K..HYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...D.T...G.V.....Y-----
SEQ ID NO:11	--SYGMH	GGGAAAGGGAAA	VIW...YDGSN.K..YYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...D.T...K.D.....Y-----
SEQ ID NO:21	--SYSNH	GGGAAAGGGAAA	II.....SSRS.SIIHYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...PKV...G..G.....GMDV
SEQ ID NO:20	--SYSNH	GGGAAAGGGAAA	FI.....SARS.STIYYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...PKV...G..G.....GMDV
SEQ ID NO:26	--DYNYS	GGGAAAGGGAAA	YI.....SS.SGSTIYYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...DRTYFGS.G.S.....Y.EGMDV
SEQ ID NO:18	--DYNH	GGGAAAGGGAAA	..WMIHPNSGG.TDL...AGRFQG	GGGAAAGGGAAA	.CG.....Y..CST.LSCSFY.FDL

Fig. 2

DOMINIOS DE VL	CDR1	CONECTOR SINTETICO	CDR2	CONECTOR SINTETICO	CDR3
SEQ ID NO:33	RASQIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLOS	GGGAAAGGGAAA	LQH.KSY...PL.T
SEQ ID NO:32	RASQIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLOS	GGGAAAGGGAAA	LQH.KSY...PL.T
SEQ ID NO:34	RASQIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLOS	GGGAAAGGGAAA	LQH.KSY...PL.T
SEQ ID NO:35	RASQIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLOS	GGGAAAGGGAAA	LQH.KSY...PL.T
SEQ ID NO:31	RASQIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSFOS	GGGAAAGGGAAA	LQH.NSY...PP.T
SEQ ID NO:27	RASQIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLOS	GGGAAAGGGAAA	LQH.NSN...PF.T
SEQ ID NO:49	RASQII.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLOS	GGGAAAGGGAAA	LQH.NSY...PP.T
SEQ ID NO:36	RASQIR.S...WLA	GGGAAAGGGAAA	AASSLOS	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..ANNFPR.T
SEQ ID NO:52	RASQAI.S...IYLA	GGGAAAGGGAAA	AASSLOS	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YSSYPR.T
SEQ ID NO:46	RASQI.S...NYLA	GGGAAAGGGAAA	AASTLOS	GGGAAAGGGAAA	.Q..K..YNRAPF.T
SEQ ID NO:47	RASQI.S...NYLA	GGGAAAGGGAAA	AASTLOS	GGGAAAGGGAAA	.Q..K..YNRAPF.T
SEQ ID NO:29	RASQI.S...SYLN	GGGAAAGGGAAA	AASSLOS	GGGAAAGGGAAA	.Q..QSYS.TPF.T
SEQ ID NO:53	RASQV.YS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YYNWP.WT
SEQ ID NO:30	RASQV..SR...N.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YNNWPTWT
SEQ ID NO:37	RASQV..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAA	GGGAAAGGGAAA	.Q..H..YINWPKWT
SEQ ID NO:41	RASQV..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	DASTRAA	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YDNWPL.T
SEQ ID NO:48	RASQV..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	DASTRAA	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YDNWPL.T
SEQ ID NO:40	RASQV..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	DASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YDNWPL.T
SEQ ID NO:43	RASQV..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YDNWPL.T
SEQ ID NO:38	RASQI..SS...S.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YDNWPL.T
SEQ ID NO:45	RASQI..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YDTWPL.T
SEQ ID NO:42	RASQI..ST...S.LA	GGGAAAGGGAAA	GTSTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YDIWPL.T
SEQ ID NO:28	RASQV..SR...N.LV	GGGAAAGGGAAA	GASTRAN	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YKSW..RT
SEQ ID NO:44	KTSQSVLYSSKNKINFLA	GGGAAAGGGAAA	WASTRES	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q..YYSTP.FT
SEQ ID NO:39	KSSQSLHS.DGKTYLY	GGGAAAGGGAAA	EVSTRFS	GGGAAAGGGAAA	MQSIQL.....PL.T
SEQ ID NO:50	RSSQSLVYS.DGHTCLN	GGGAAAGGGAAA	KVSNWDS	GGGAAAGGGAAA	MQ.....GTHWPLCS
SEQ ID NO:51	RSSQSLVYS.DGHTCLN	GGGAAAGGGAAA	KVSNWDS	GGGAAAGGGAAA	MQ.....GTHWPLCS

Fig. 3

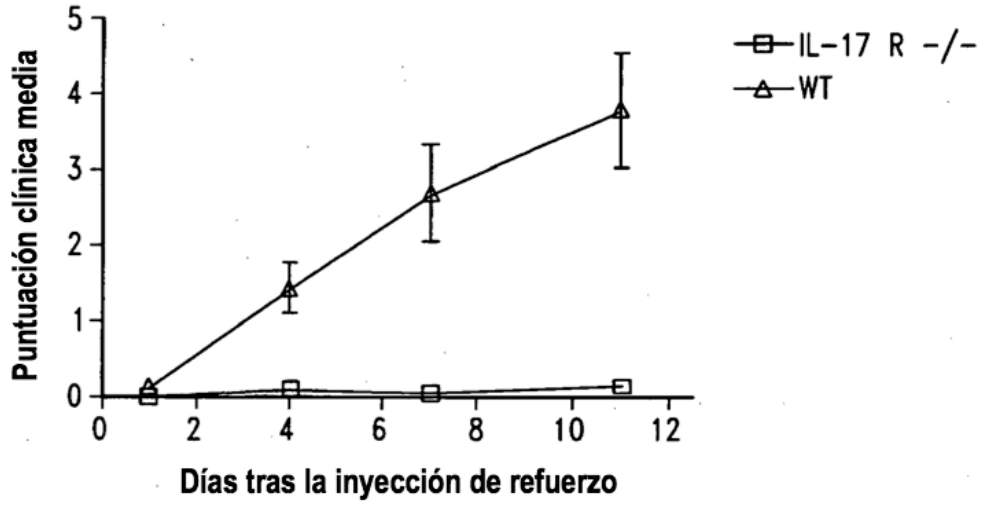


Fig. 4

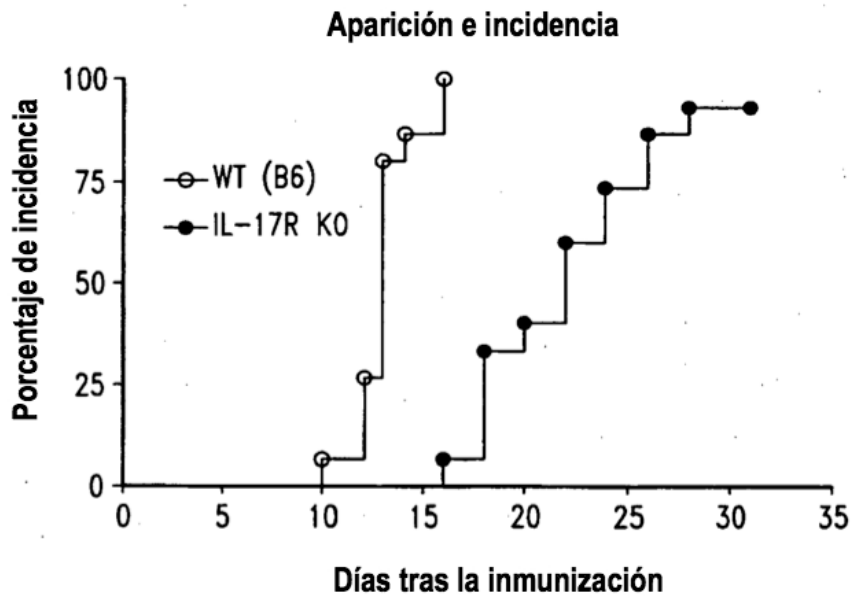


Fig. 5

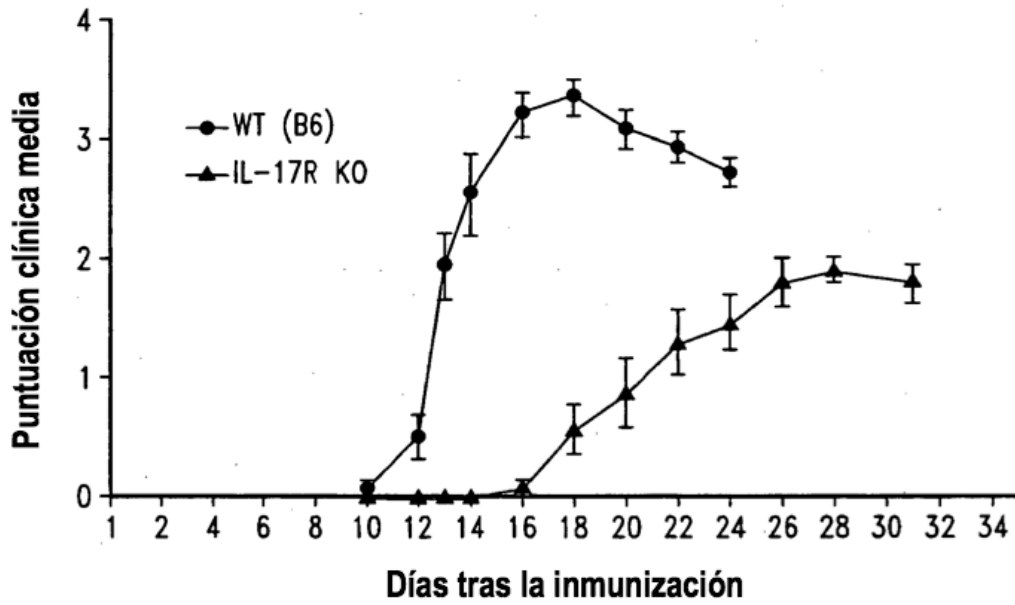


Fig. 6

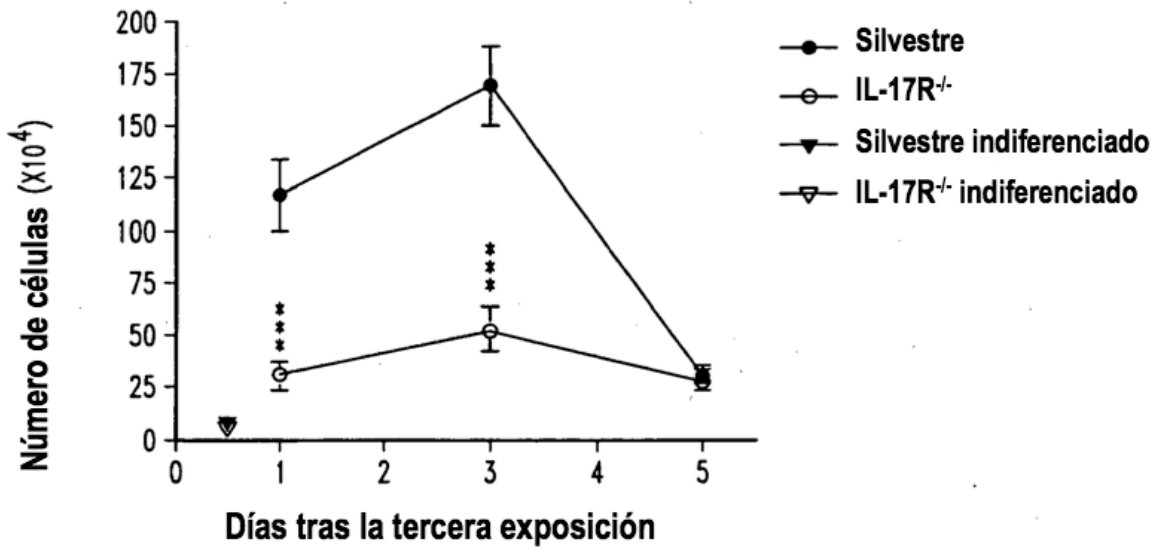


Fig. 7

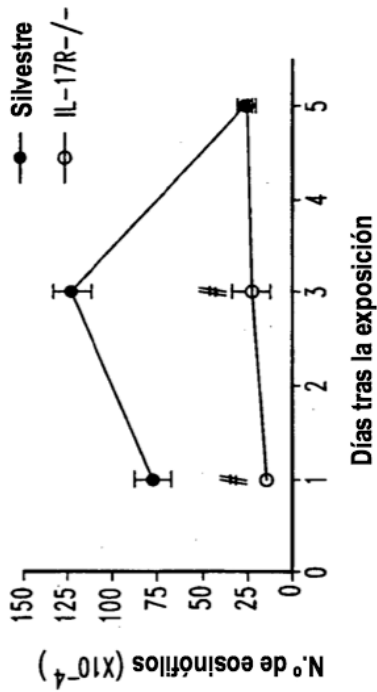


Fig. 8A

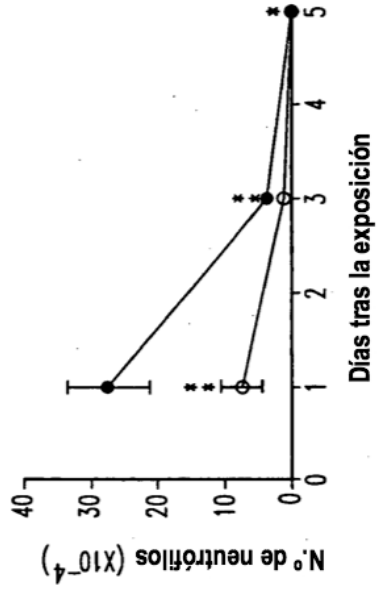


Fig. 8B

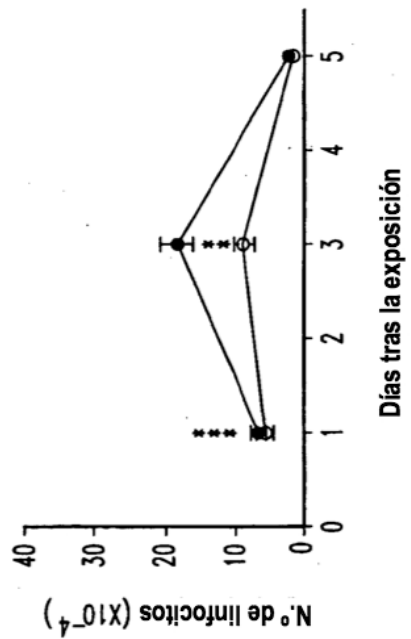


Fig. 8C

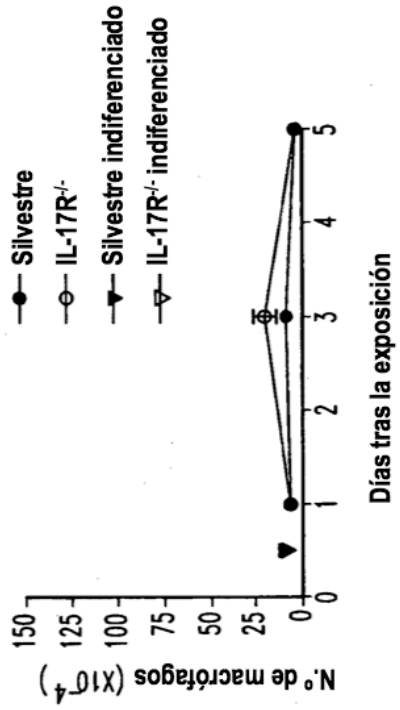


Fig. 8D

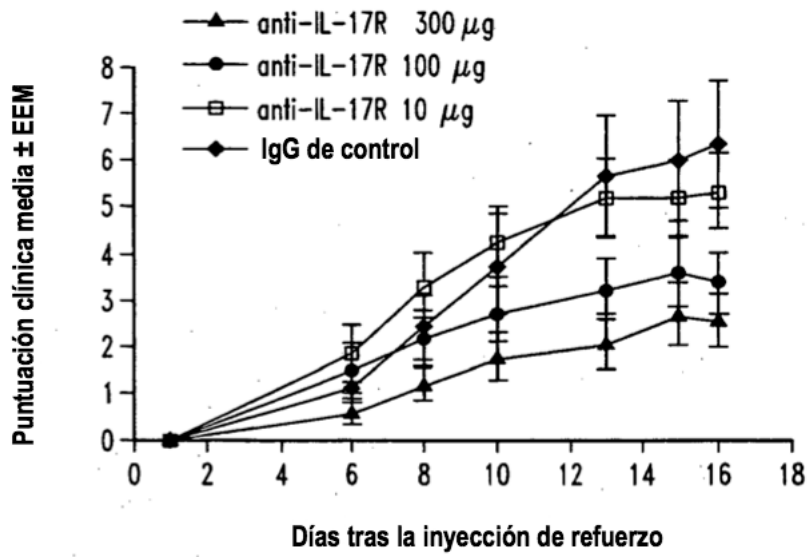


Fig. 9

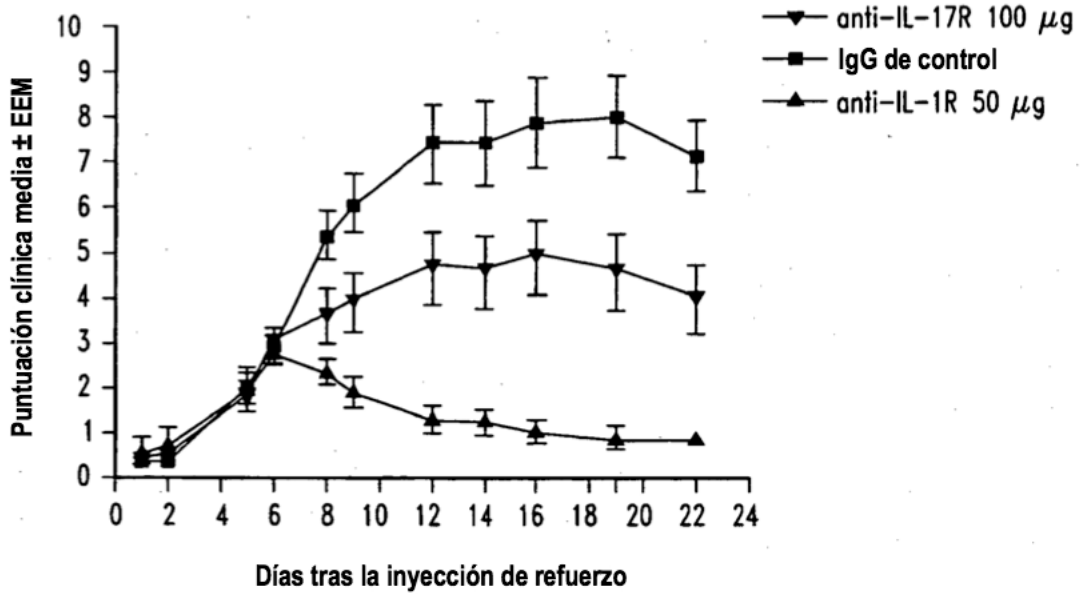


Fig. 10

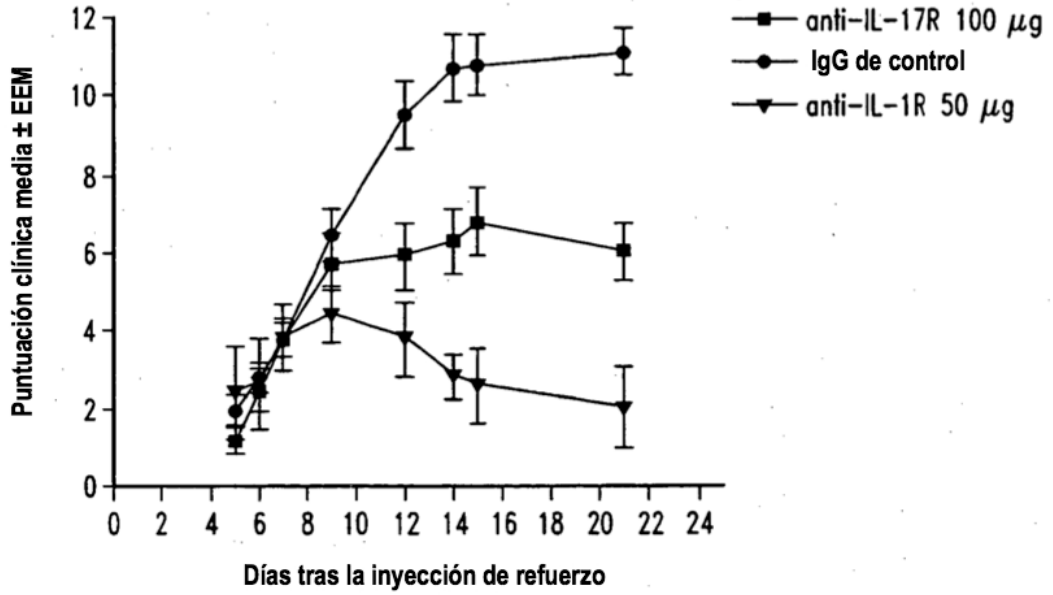


Fig. 11

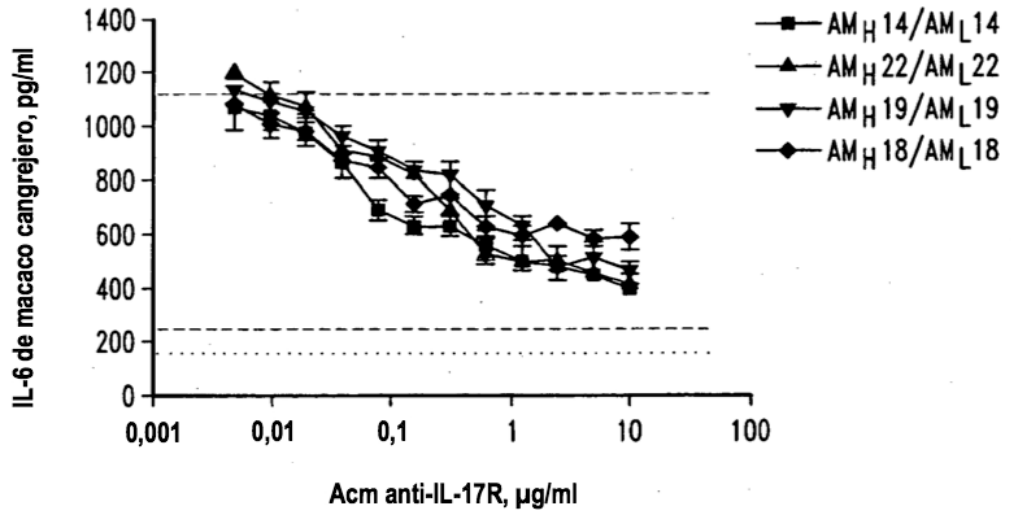


Fig. 12

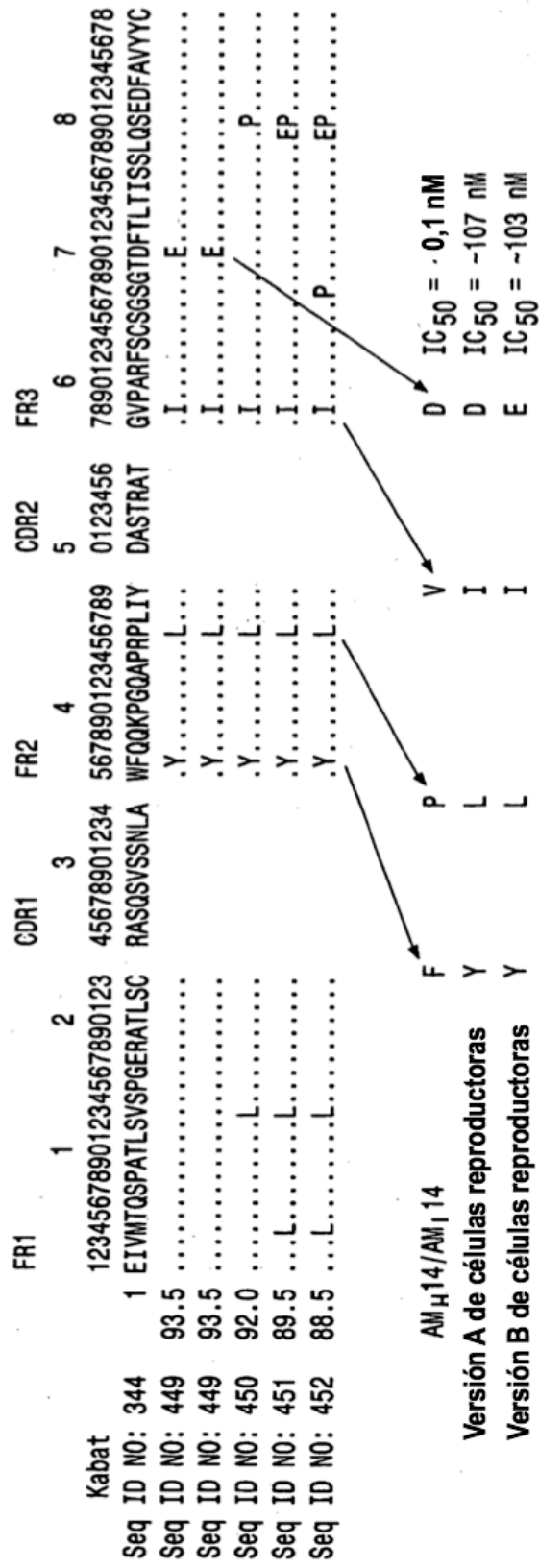


Fig. 13

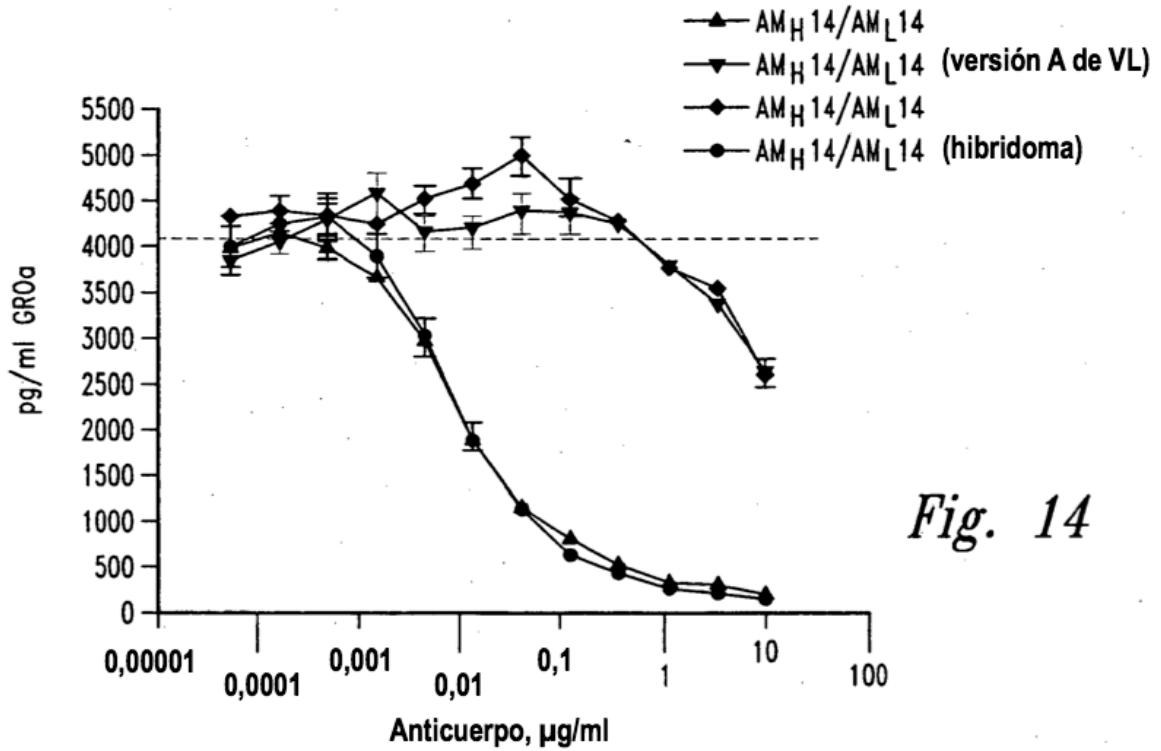


Fig. 14

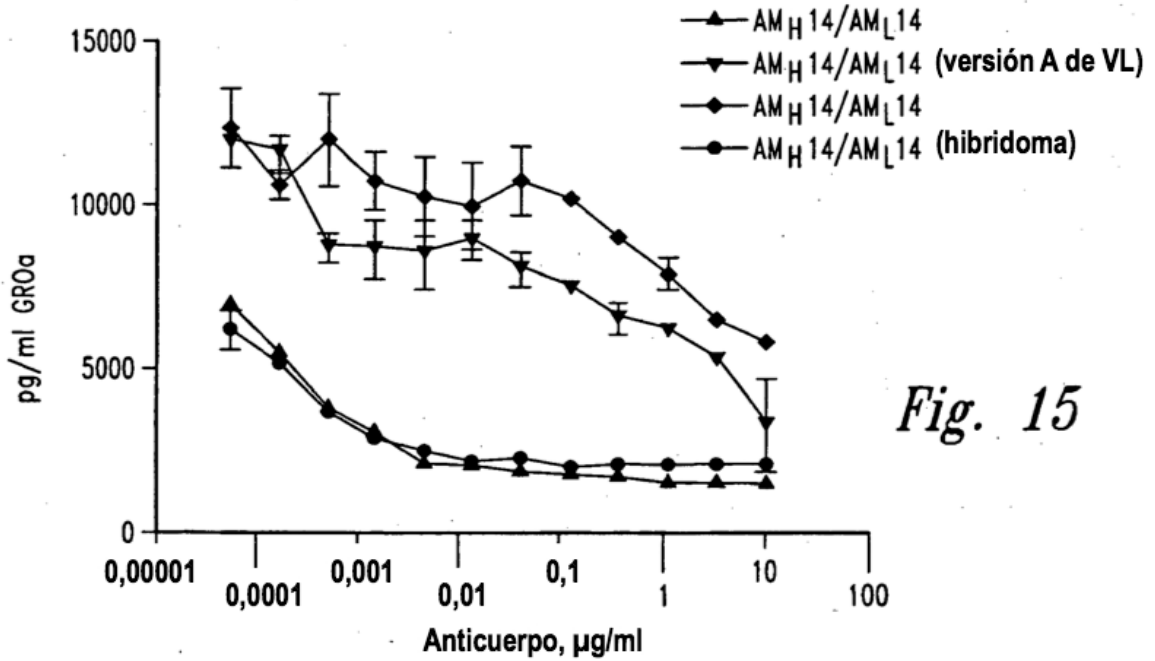


Fig. 15

Cesta	Región de perla Acm	33	34	35	36	37	38	42	43	72
		A	B	P	C	D	E	H	F	huIgG
1	A	-220	1199	6592	330	337	300	8643	345	84
1	B	-326	453	5020	150	213	182	6786	173	37
1	C	-178	816	5963	260	264	163	2948	239	54
1	D	-233	684	5645	217	207	192	3181	269	123
1	E	-70.5	447	3527	173	168	130	2536	152	26
1	F	114	545	1716	253	179	175	3971	187	140
1	G	-162	1305	4487	354	344	260	3995	304	-5
2	H	7507	1643	3421	2495	790	573	-140	2805	74
3	I	3482	853	2627	4910	1636	1360	211	2133	22
3	J	1812	420	2258	2775	875	807	-109	1810	35
3	K	3125	834	2605	4553	1622	1412	216	2124	100
3	L	2356	571	2093	3517	1084	890	64	1589	34
3	M	1936	455	1897	3040	888	765	73	1410	32
3	N	2473	597	2468	3975	1202	999	68	1917	56
3	O	2998	630	2536	4511	1368	1256	120	2223	95
4	P	12079	3005	474	10707	3369	3424	6069	2543	73
5	Q	9527	1897	2157	4766	1383	1174	10203	2201	28
6	R	6796	1065	1411	2994	783	666	8296	1242	50
	huIgG	-194	-6	216	118	46	45	-34	25.5	65

Fig. 16A

Región de perla	Cesta	Acm	45	46	47	51	52	53	55	56	61	62	72
			R	I	J	K	Q	L	G	M	N	O	huIgg
1	A	7064	5302	2323	7206	9649	3017	454	1859	2646	3800	84	
1	B	5885	3710	1395	4970	8280	1980	235	1303	1948	2638	37	
1	C	3954	6723	3591	8223	5497	3540	346	2882	3632	5517	54	
1	D	3552	6652	3644	8684	4686	4257	318	2975	3843	5545	123	
1	E	1655	4333	2420	5605	2394	2661	334	1766	2409	3313	26	
1	F	1120	3107	2123	4107	1650	1724	342	1021	1511	2626	140	
1	G	5109	6887	2901	8972	7846	3591	480	2377	3231	5377	-5	
2	H	7525	-5	-51	-111	9606	-41	3208	-75	24	5.5	74	
3	I	48	33	2	-182	57	-26	4909	13	56	16	22	
3	J	53.5	-5	72	-100	86	-11	1915	10	38	75	35	
3	K	114	1	-3	-196	90	-76	4492	85	66	28	100	
3	L	52	63	61	-25	105	39	3714	44	41	72	34	
3	M	40	26	31	-5	60	18	3275	20	11	49	32	
3	N	76	18	8	-44	98	-1	4258	40	43	55	56	
3	O	76	10	59	-111	135	18	4492	73	83	139	95	
4	P	2553	5003	4475	6271	3718	2521	6001	1645	2359	3788	73	
5	Q	34	2.5	23	-181	100	-58	6276	44.5	39	175	28	
6	R	25	58	26	-29	60	15	4016	24	24	140	50	
	huIgg	31	-72	42	-235	64	-36	216	27	3	20	65	

Fig. 16B

MAIRRCWPRVVPGPALGWLLLLLNVLAPGRASPRLLDFPAPVCAQEGLSCR
VK Dominio A

NSTCLDDSWIHPKNLTPSSPKNIYINLSVSSTQHGELVPVLHVEWTLQTDASI
LY Dominio B

LEGAELSVLQLNTNERLCVKFQFLSMLQHHRKRWRFSFSHFVVDPGQEYE
Dominio C

VTVHHLPKPIPDGDPNHKSKIIFVPDCEDSKMKMTTSCVSSGSLWDPNITV
Dominio D

ETLDTQHLRVDFTLWNESTPYQVLLESFSDSENHSCFDVVKQIFAPRQEEF
HQ Dominio E Dominio F

RANVTFTLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAVTVPCPVISNTTVP
KPVADYIPLW

SEQ ID NO:432

Fig. 17

		1	50
SEQ ID NO:433	Construcción A	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDFPAPVCAQEGLS
SEQ ID NO:434	Construcción B	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:435	Construcción C	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:436	Construcción D	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:437	Construcción E	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:438	Construcción F	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:439	Construcción G	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDFPAPVCAQEGLS
SEQ ID NO:440	Construcción H	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:441	Construcción I	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:442	Construcción J	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:445	Construcción M	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:446	Construcción N	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:443	Construcción K	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDFPAPVCAQEGLS
SEQ ID NO:444	Construcción L	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:431	huIL17R _{FpH}	(1)	MGAARSPPSAVPGP LGL LLLLGLVAPGGAS RLLDHRALVCSQFGLNC
SEQ ID NO:432	muIL-17R	(1)	MAIRFCWPRVVPGPALGM LLLLGLVAPGGAS RLLDFPAPVCAQEGLS
		51	100
	Construcción A	(51)	RVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción B	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKNTIYNLSVSSQHGELVPVHVEWTL
	Construcción C	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción D	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción E	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción F	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción G	(51)	RVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción H	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKNTIYNLSVSSQHGELVPVHVEWTL
	Construcción I	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción J	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción M	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción N	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción K	(51)	RVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	Construcción L	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKNTIYNLSVSSQHGELVPVHVEWTL
	huIL17R _{FpH}	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKLQIQLFHAHTQGGDLFPVAHTEWTL
	muIL-17R	(51)	RVKNSTCLDDSWIHPRNLT PSSPKNTIYNLSVSSQHGELVPVHVEWTL

Fig. 18A

	101	150
Construcción A (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
Construcción B (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
Construcción C (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVKFQFLSMLQHHKRWRFSSHFV	
Construcción D (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
Construcción E (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
Construcción F (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
Construcción G (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
Construcción H (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
Construcción I (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVKFQFLSMLQHHKRWRFSSHFV	
Construcción J (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
Construcción M (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVKFQFLSMLQHHKRWRFSSHFV	
Construcción N (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
Construcción K (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
Construcción L (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
huIL17R _{FpH} (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRRTFSHFV	
muIL-17R (101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVKFQFLSMLQHHKRWRFSSHFV	
	151	200
Construcción A (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
Construcción B (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
Construcción C (151)	VDPGQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
Construcción D (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHKSIIIFVPDCEDSKMKMTTSCVSSG	
Construcción E (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
Construcción F (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
Construcción G (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
Construcción H (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
Construcción I (151)	VDPGQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
Construcción J (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHKSIIIFVPDCEDSKMKMTTSCVSSG	
Construcción M (151)	VDPGQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
Construcción N (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHKSIIIFVPDCEDSKMKMTTSCVSSG	
Construcción K (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
Construcción L (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
huIL17R _{FpH} (151)	VDPDQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSG	
muIL-17R (151)	VDPGQEYEVTVHHLPKPIPDPGNHKSIIIFVPDCEDSKMKMTTSCVSSG	

Fig. 18B

		201		250
Construcción A	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVS	FTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construcción B	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVS	FTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construcción C	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVS	FTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construcción D	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVS	FTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construcción E	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVD	FTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construcción F	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVS	FTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDVVK	
Construcción G	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVD	FTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construcción H	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVD	FTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construcción I	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVD	FTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construcción J	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVD	FTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construcción M	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVS	FTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDVVK	
Construcción N	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVS	FTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDVVK	
Construcción K	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVS	FTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDVVK	
Construcción L	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVS	FTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDVVK	
huIL17RFpH	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVS	FTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
muIL-17R	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVD	FTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDVVK	
		251		300
Construcción A	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVT	TLRNLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construcción B	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVT	TLRNLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construcción C	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVT	TLRNLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construcción D	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVT	TLRNLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construcción E	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVT	TLRNLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construcción F	(251)	QIFAPRQEEFHQRANVT	FTLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAMT	
Construcción G	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVT	TLRNLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construcción H	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVT	TLRNLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construcción I	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVT	TLRNLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construcción J	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVT	TLRNLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construcción M	(251)	QIFAPRQEEFHQRANVT	FTLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAMT	
Construcción N	(251)	QIFAPRQEEFHQRANVT	FTLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAMT	
Construcción K	(251)	QIFAPRQEEFHQRANVT	FTLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAMT	
Construcción L	(251)	QIFAPRQEEFHQRANVT	FTLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAMT	
huIL17RFpH	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVT	TLRNLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
muIL-17R	(251)	QIFAPRQEEFHQRANVT	FTLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAMT	

Fig. 18C

		301	349
Construcción A	(301)	VSCPEMPDT--PEPIPDYMLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción B	(301)	VSCPEMPDT--PEPIPDYMLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción C	(301)	VSCPEMPDT--PEPIPDYMLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción D	(301)	VSCPEMPDT--PEPIPDYMLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción E	(301)	VSCPEMPDT--PEPIPDYMLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción F	(301)	VPCPVISNITVPKPVADYIPLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción G	(301)	VSCPEMPDT--PEPIPDYMLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción H	(301)	VSCPEMPDT--PEPIPDYMLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción I	(301)	VSCPEMPDT--PEPIPDYMLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción J	(301)	VSCPEMPDT--PEPIPDYMLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción M	(301)	VPCPVISNITVPKPVADYIPLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción N	(301)	VPCPVISNITVPKPVADYIPLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción K	(301)	VPCPVISNITVPKPVADYIPLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
Construcción L	(301)	VPCPVISNITVPKPVADYIPLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
huIL17RFpH	(301)	VSCPEMPDT--PEPIPDYMLWEPRSGSSDYKDDDDKGSSHHHHHH--	---
muIL-17R	(301)	VPCPVISNITVPKPVADYIPLW-----	-----

Fig. 18D

	aa 38-51	75-96	128-154	176-197	213-220	229-319	A+E	B+E	C+E	D+E	A+F	B+F	C+F	D+F	
	Quimera A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	
Cesta 1															
	AM _H 18/AM _L 18	0.052	0.063	0.052	0.059	0.067	3105.0	0.052	0.088	0.059	0.064	31.310	0.00	1.551	n.d.
Cesta 2	AM _H 1/AM _L 1	0.228	0.00	0.049	0.00	0.172	0.156	0.219	<u>0.088</u>	0.074	159.30	277.200	0.078	n.d.	
	AM _H 22/AM _L 22	0.042	0.064	0.160	0.00	0.057	0.041	0.054	0.063	0.190	150.50	0.056	0.125	n.d.	
	AM _H 14/AM _L 14	0.022	0.038	0.061	14.500	0.030	0.021	0.023	0.050	0.067	1.181	0.040	0.047	n.d.	
Cesta 3	AM _H 19/AM _L 19	0.066	0.112	0.092	51.020	0.075	0.053	0.076	0.130	0.131	149.40	0.100	0.092	n.d.	
	AM _H 23/AM _L 23	0.072	0.504	3.959	2.100	0.076	0.046	0.083	2.269	2.650	710.50	0.185	0.769	n.d.	
Cesta 4	AM _H 26/AM _L 26	0.249	0.201	0.156	0.145	0.323	0.00	0.283	0.410	0.289	0.234	0.006	0.00	n.d.	
Cesta 5	AM _H 21/AM _L 21	0.018	0.017	0.030	0.134	0.026	0.026	0.025	0.025	0.104	0.017	0.025	0.035	0.378	
Cesta 6	AM _H 20/AM _L 20	0.023	0.020	0.040	2.675	0.027	0.029	0.027	0.033	0.897	0.022	0.027	0.040	192.400	

Fig. 19

1 MGAARSPPSA VPGPLLGLLL LLLGVLAPGG ASLRLLDHRA LVCSQPGLNC
51 TVKNSTCLDD SWIHPRLTP SSPKDLQIQL HFAHTQQGDL FPVAHIEWTL
101 QTDASILYLE GAELSVLQLN TNERLCVRFE FLSKLRHHHR RWRFTFSHFV
151 VDPDQEYEVV VHHLPKPIPD GDPNHQSKNF LVPDCEHARM KVTTPCMSSG
201 SLWDPNITVE TLEAHQLRVS FTLWNESTHY QILLTSFPHM ENHSCFEHMH
251 HIPAPRPEEF HQRSNVTLT RNLKGCCRHQ VQIQPFSSC LNDCLRHSAT
301 VSCPEMPDTP EIPDYMPLW EPRSGSSDYK DDDDKGSSHH HHHH

SEQ ID NO:431

Fig. 20

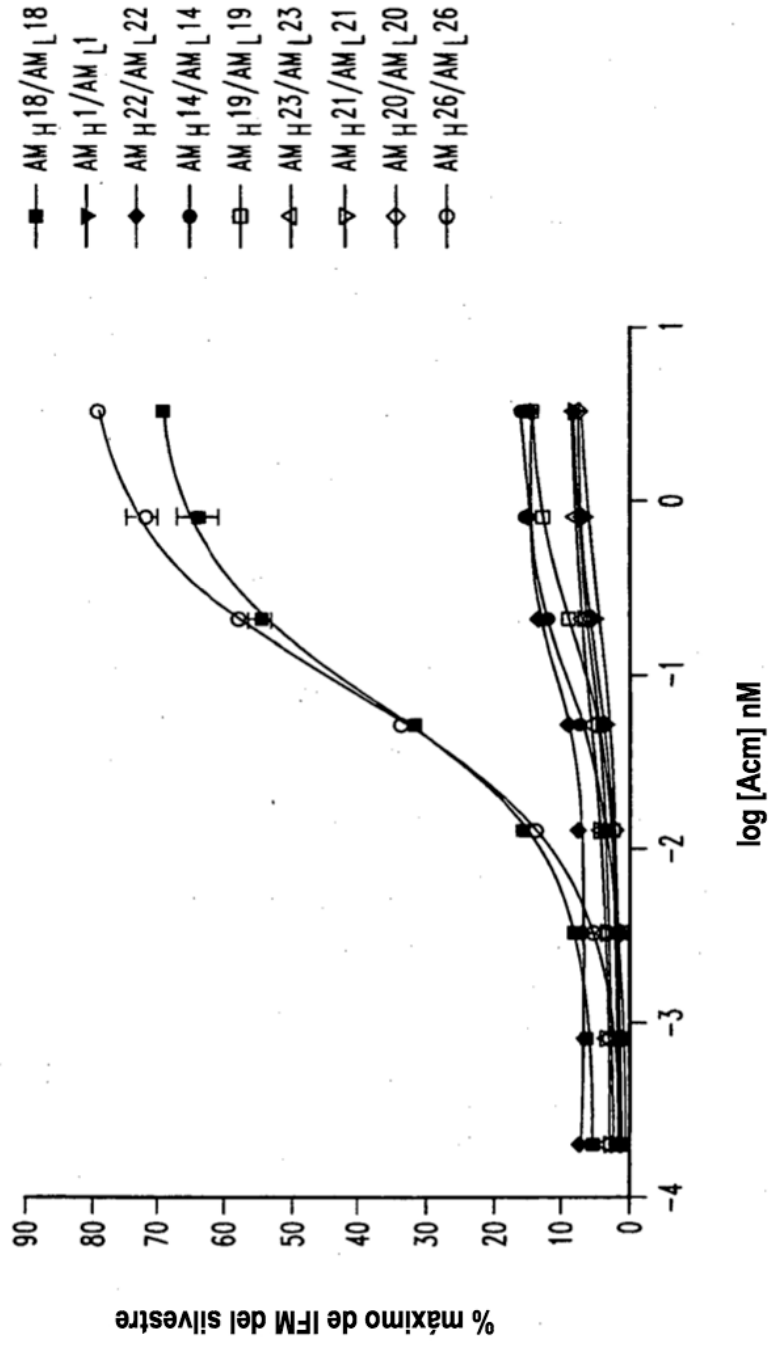


Fig. 21

		Quimera	Mutantes con arginina
Cesta 1	AM _H 18/AM _L 18	F: 229-319	S220R, E226R, T228R, S236R, L270R, Q284R
Cesta 2	AM _H 1/AM _L 1	B: 75-96 D: 176-197	D152R
Cesta 3	AM _H 22/AM _L 22	C: 128-154 D: 176-197	D152R, D154R, E156R, D184R, E186R, S198R
	AM _H 14/AM _L 14	D: 176-197	D152R, D154R, E156R, D184R, E186R, H297R
	AM _H 19/AM _L 19	D: 176-197	D152R, D154R, E156R, D184R, E186R
	AM _H 23/AM _L 23	B: 75-96 C: 128-154 D: 176-197	E97R, D152R, D154R, E156R, Q176R, D184R, E186R, S198R, T235R, H297R
Cesta 4	AM _H 26/AM _L 26	F: 229-319	H138R, K166R, H215R, S220R, E226R, T228R, S236R, E241R, H243R, L270R
Cesta 5	AM _H 21/AM _L 21	D: 176-197	E113R, S115R, D152R, D154R, E156R, S177R, S198R
Cesta 6	AM _H 20/AM _L 20	D: 176-197	D152R, D154R, E156R, S177R, L270R

Fig. 22