

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 145**

51 Int. Cl.:

C07K 16/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C12N 15/00 (2006.01)

C12N 5/16 (2006.01)

C12P 21/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2011 PCT/US2011/046201**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12018767**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2011 E 11815158 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2601217**

54 Título: **Anticuerpos dirigidos contra IL-17**

30 Prioridad:

05.08.2010 US 370978 P

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

19.09.2017

73 Titular/es:

**ANAPTYSBIO, INC. (100.0%)
10835 Road to the Cure, Suite 100
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**HORLICK, ROBERT;
KING, DAVID;
BOWERS, PETER;
DALTON, JENNIFER;
WU, BETTY;
ROBERTS, TRACI;
ZHANG, XUE y
ALTOBELL III, LAURENCE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 633 145 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos dirigidos contra IL-17

Antecedentes de la invención

5 La interleuquina-17 (IL-17) es una citoquina pro-inflamatoria secretada por las células T activadas. La familia IL-17 de citoquinas incluye IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (también llamada IL-25) e IL-17F, y el miembro prototipo de la familia ha sido designado IL-17A (véase, por ejemplo, Moseley et al., *Cytokine Growth Factor Rev.*, 14 (2): 155 - 74 (2003)). Todos los miembros de la familia IL-17 tienen una estructura proteica similar, con cuatro residuos de cisteína altamente conservados críticos a su forma tridimensional, sin embargo, no tienen similitud de secuencia con otras citoquinas conocidas. Sin embargo, se ha encontrado un homólogo vírico de IL-17A en el marco de lectura abierto 13 del virus del herpes saimiri (véase, por ejemplo, Yao et al., *Immunity*, 3: 811 (1995)), que tiene una identidad de residuos de aminoácidos del 72% con respecto a IL-17A.

10 Se han publicado múltiples funciones para los miembros de la familia IL-17, que implican principalmente a la regulación de la respuesta inmune. Por ejemplo, la IL-17 está implicada en la regulación positiva de las moléculas de adhesión y en la inducción de la producción de múltiples citoquinas inflamatorias y quimioquinas de diversos tipos celulares, incluyendo sinoviocitos, condroctos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, queratinocitos y macrófagos. Además, la IL-17 induce el reclutamiento de neutrófilos a un sitio inflamatorio mediante la inducción de la liberación de quimioquinas, estimula la producción de prostaglandinas y metaloproteinasas e inhibe la síntesis de proteoglicanos. La IL-17 juega un papel importante en la maduración de las células progenitoras hematopoyéticas, y la IL-17 parece tener papeles de señalización en diferentes órganos y tejidos incluyendo el pulmón, cartílago articular, hueso, cerebro, células hematopoyéticas, riñón, piel e intestino (véase, por ejemplo, Kolls y Linden, *Immunity*, 21: 467 - 476 (2004), y Fossiez, y col., *Int. Rev. Immunol.*, 16: 541 (1998)). La IL-17 también induce la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP) y reduce el inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP) (véase, por ejemplo, Jovanovic et al., *J. Rheumatol.*, 28: 712-718 (2001)) y el bloqueo de IL-1 e IL-17 tiene un efecto sinérgico sobre la inflamación y la destrucción ósea in vivo (véase, por ejemplo, Chabaud et al, *Arthritis Rheum.*, 44: 1293-1303 (2001)).

15 La producción inadecuada o aumentada de IL-17 (es decir, IL-17A) se ha asociado con varias enfermedades, tales como la inflamación de las vías respiratorias, asma, artritis reumatoidea (AR), osteoartritis, osteoporosis, erosión ósea, abscesos y adhesiones intraperitoneales, enfermedad inflamatoria del intestino (EII), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, asma alérgica, alopecia areata, píceas celíacas, enfermedad de Chagas, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto (por ejemplo renal), artritis psoriásica, uveítis, enfermedad de Behcet, ciertos tipos de cáncer, angiogénesis, aterosclerosis, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico, septicemia, choque séptico o endotóxico, respuesta a la exposición al alérgeno, gastritis de *Helicobacter pyloricida*, asma bronquial, espondilitis anquilosante, nefritis lúpica, psoriasis, isquemia, esclerosis sistémica, accidente cerebrovascular y otros trastornos inflamatorios (véase, por ejemplo, Witowski y col., *Cell Mol. Life Sci.*, 61: 567 - 579 (2004); Antonysamy et al, *J. Immunol.*, 162: 577 - 584 (1999), van Kooten y col., *J. Am. Chem. Soc. Nephrol.*, 9: 1526 - 1534 (1998); Molet et al, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108: 430 - 438 (2001); Teunissen et al, *J. Invest. Dermatol.*, 111: 645 - 649 (1998); y Kurasawa y otros, *Arthritis Rheum.*, 43: 2455 - 2463 (2000)).

20 Basándose en lo anterior, la IL-17 parece ser un objetivo para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Con este fin, se han propuesto anticuerpos que se unen a IL-17 para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por IL-17 (véase, por ejemplo, las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional Nos. WO 2006/013107 y WO 2007/117749; y las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nos. 2008/0269467 A1 y 2009/0280131 A1). Además, el bloqueo de la bioactividad de IL-17 mediante un anticuerpo específico de IL-17 o la unión del receptor soluble a IL-17 reduce la inflamación y la erosión ósea en diversos modelos de artritis animal (véase, por ejemplo, Lubberts y col., *Arthritis & Rheumatism*, 50: 650 - 659 (2004)). Sin embargo, la utilidad terapéutica de los anticuerpos de IL - 17 actualmente disponibles está limitada por su sub-óptima farmacocinética, estabilidad y eficacia in vivo.

25 El documento de EE.UU. 2009/0280131 A1 describe una molécula de unión a IL-17, en donde las regiones hipervariables de las cadenas pesadas y ligeras tienen secuencias de aminoácidos como se define en tal documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por IL-17, por ejemplo, la artritis reumatoidea.

30 El documento WO 2011/056864 A1 describe un método de identificación de un agente de unión a antígeno deseado que se une a un antígeno de interés. El método utiliza un enfoque combinatorio en donde una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido que comprende un primer componente de un agente antígeno se proporciona a una población de células junto con una librería de secuencias de ácido nucleico, cada una de las cuales codifica un polipéptido que comprende un segundo componente de un agente de unión a antígeno. El método comprende además someter una o más secuencias del ácido nucleico que codifica un primer componente, un segundo componente y/o un agente de unión a antígeno identificado a una hipermutación somática.

Por lo tanto, existe la necesidad de un agente de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo) que se una a IL-17 con una alta afinidad, exhiba estabilidad incrementada y farmacocinética mejorada y neutralice eficazmente la actividad de IL-17 in vivo. La invención proporciona tal agente de unión a IL-17.

Breve resumen de la invención

5 La presente invención se refiere a un agente de unión a IL-17 aislado que comprende ambos de los siguiente: (a) un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende SEQ ID NO: 78, y (b) un polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende SEQ ID NO: 24.

Se describe en este documento un agente de unión a IL-17 aislado que comprende ambos de los siguientes: (a) un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende SEQ ID NO: 1 excepto que uno o más de los
10 residuos 32, 53 y 59 de SEQ ID NO: 1 se sustituyen por un residuo diferente, y opcionalmente uno o más de los residuos 30, 31, 35, 40, 50, 52, 53, 59, 62, 66, 69, 75, 79, 88 y 97 de SEQ ID NO: 1 se sustituyen con un residuo diferente, o un fragmento del mismo que comprende al menos cinco aminoácidos, y (b) un polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la SEQ ID NO: 23, excepto que uno o más de los residuos 9, 10, 11, 13, 17, 20, 21 y 22 de SEQ ID NO: 23 se sustituyen por un residuo diferente, o una secuencia de aminoácidos que es al
15 menos 85% idéntica a la misma.

También se describe un agente de unión a IL-17 aislado que comprende un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 excepto que el residuo en la posición 50 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo S, A o I, y opcionalmente uno o más de los residuos 31, 32, 35, 40, 52, 62, 66, 88 y 97 de SEQ ID NO: 1 se sustituyen por un residuo diferente, o una secuencia de aminoácidos que es
20 al menos 85% idéntico a la misma.

Además se describe un agente de unión a IL-17 aislado que comprende un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 excepto que uno o más de los residuos 104, 109 y 115 de SEQ ID NO: 1 se reemplazan con un residuo diferente, y opcionalmente uno o más de los residuos 100, 101, 102, 106, 107, 108 y 111 de SEQ ID NO: 1 se reemplazan con un residuo diferente, o una
25 secuencia de aminoácidos que es al menos un 85% idéntica a la misma.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que ilustra los cambios en el perfil de KC (CXCL1) frente al tiempo que sigue a la administración subcutánea de hIL-17 a 1, 3 y 10 µg de dosis/ratón.

La Figura 2 es un gráfico que ilustra la supresión dependiente de la dosis de los niveles séricos de KC dos horas después de la administración de hIL-17 en ratones por un anticuerpo anti-IL17 (SEQ ID NO: 4 emparejado con SEQ ID NO: 24).
30

La Figura 3 es un diagrama que ilustra las curvas de disociación BIACORE™ A100 para las combinaciones HC y LC descritas en el Ejemplo 2.

La Figura 4 es un gráfico que ilustra los resultados de un ensayo de liberación de IL-6 en fibroblastos sinoviales de AR humanos descritos en el Ejemplo 3.
35

La Figura 5 es un gráfico que ilustra los resultados de un ensayo ELISA que se usó para medir la inhibición de la unión del receptor-ligando por los anticuerpos anti-IL17a descritos en el Ejemplo 4.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un agente de unión a IL-17 aislado que comprende un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina y/o un polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina aislado. Por "agente de unión a IL-17" se entiende una molécula, preferiblemente una molécula proteínica, que se une específicamente a la citoquina IL-17. Preferiblemente, el agente de unión a IL-17 es un anticuerpo o un fragmento (por ejemplo, fragmento inmunogénico) del mismo. El término "inmunoglobulina" o "anticuerpo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una proteína que se encuentra en la sangre u otros fluidos corporales de vertebrados, que es utilizada por el sistema
40 inmune para identificar y neutralizar objetos extraños, tales como bacterias y virus. Una inmunoglobulina completa consiste típicamente en cuatro polipéptidos: dos copias idénticas de un polipéptido de cadena pesada (H) y dos copias idénticas de un polipéptido de cadena ligera (L). Cada una de las cadenas pesadas contiene una región N-terminal variable (V_H) y tres regiones C-terminales constantes (CH₁, CH₂ y CH₃), y cada cadena ligera contiene una región N-terminal variable (V_L) y una región C-terminal constante (C_L). Las cadenas ligeras de anticuerpos se pueden asignar a uno de dos tipos distintos, ya sea kappa (κ) o lambda (λ), basado en las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes. En una inmunoglobulina típica, cada cadena ligera está unida a una
45 cadena pesada por enlaces disulfuro, y las dos cadenas pesadas están unidas entre sí por enlaces disulfuro. La región variable de la cadena ligera está alineada con la región variable de la cadena pesada y la región constante de la cadena ligera está alineada con la primera región constante de la cadena pesada. Las regiones constantes restantes de las cadenas pesadas están alineadas entre sí.
50
55

Las regiones variables de cada par de cadenas ligeras y pesadas forman el sitio de unión al antígeno de un anticuerpo. Las regiones V_H y V_L tienen la misma estructura general, comprendiendo cada región cuatro regiones marco, cuyas secuencias están relativamente conservadas. Las regiones marco están conectadas por tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR). Las tres CDR, conocidas como CDR1, CDR2 y CDR3, forman la "región hipervariable" de un anticuerpo, que es responsable de la unión al antígeno. Las cuatro regiones marco (FWs o FRs) adoptan en gran medida una conformación de hoja beta y las CDR forman bucles que conectan, y en algunos casos comprenden parte de, la estructura de hoja beta. Las regiones constantes de las cadenas ligera y pesada no están directamente implicadas en la unión del anticuerpo a un antígeno, sino que exhiben diversas funciones efectoras, tales como la participación en la toxicidad celular dependiente de anticuerpos mediante interacciones con moléculas efectoras y células.

El agente de unión a IL-17 de la invención se une deseablemente a la interleucina-17 (IL-17, o IL-17A). La IL-17A es el miembro fundador de un grupo de citoquinas llamado la familia IL-17. La IL-17A se identificó originalmente como una transcripción de un hibridoma de células T de roedor, y se conoce como CTLA8 en roedores (Rouvier y col., J. Immunol, 150 (12): 5445-5456 (1993)). La IL-17A se une a un receptor de superficie celular de tipo I denominado IL-17R, de los cuales hay al menos tres variantes IL17RA, IL17RB e IL17RC (Starnes et al, J. Immunol, 169 (2): 642-646 (2002)). Además de la IL-17A, la familia IL-17 incluye las citoquinas IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (también llamada IL-25) e IL-17F. Todos los miembros de la familia IL-17 tienen una estructura proteica similar, con cuatro residuos de cisteína altamente conservados críticos a su forma tridimensional, sin embargo, no tienen similitud de secuencia con ninguna otra citoquina conocida.

Como se discutió anteriormente, los miembros de la familia de proteínas IL-17 presentan numerosas funciones reguladoras inmunes, que se deben principalmente a su capacidad para inducir moléculas de señalización inmune. En particular, IL-17 ha demostrado inducir y mediar respuestas proinflamatorias, y se asocia comúnmente con respuestas alérgicas. La IL-17 induce la producción de citoquinas, tales como IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , TGF- β , TNF- α , quimiocinas (por ejemplo, IL-8, GRO- α y MCP -1) y prostaglandinas (por ejemplo, PGE2) de muchos tipos de células (por ejemplo, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, queratinocitos y macrófagos). La liberación de citoquinas causa muchas funciones, como la remodelación de las vías aéreas, que es una característica de las respuestas de IL-17. La expresión aumentada de quimiocinas atrae a otras células incluyendo los neutrófilos pero no los eosinófilos. La función de IL-17 es también esencial para un subconjunto de células T CD4+ llamadas células T helper 17 (Th17). Como tal, la familia de proteínas IL-17 se ha asociado con la patología de varias enfermedades inmunitarias y autoinmunes relacionadas, incluyendo, pero no limitadas a, artritis reumatoide, asma, lupus, rechazo de aloinjerto e inmunidad antitumoral (véase, por ejemplo, Aggarwal et al., J. Leukoc. Biol, 71 (1): 1-8 (2002)). El agente de unión a IL-17 de la invención puede unirse a cualquier miembro de la familia de proteínas IL-17 descrita en la presente memoria, tal como, por ejemplo, IL-17A y/o IL-17F. En una realización preferida, el agente de unión a IL-17 se une a la proteína IL-17A. En otra realización, el agente de unión a IL-17 puede unirse a, o reaccionar de forma cruzada con, ortólogos humanos y/o no humanos de IL-17A.

El agente de unión a IL-17 aislado comprende tanto el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina como el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina. La secuencia de aminoácidos de varios polipéptidos de cadena pesada y de cadena ligera de inmunoglobulina que se unen a uno o más miembros de la familia de proteínas de IL-17 son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional Nos. WO 2006/013107 y WO 2007/117749; y las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nos. 2008/0269467 A1 y 2009/0280131 A1).

Un ejemplo de un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que se une a IL-17 comprende SEQ ID NO: 1, o una secuencia de aminoácidos que es al menos 85% idéntica a la misma (por ejemplo, al menos 86%, al menos 87%, al menos 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% %, al menos 99%, o 100% idéntico al mismo). En el contexto de la invención, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina comprende SEQ ID NO: 1 excepto que uno o más de los residuos de SEQ ID NO: 1 se reemplazan con un residuo de aminoácido diferente. A este respecto, uno o más de los residuos 32, 53 y 59 de la SEQ ID NO: 1 se sustituyen por un residuo diferente, y opcionalmente uno o más de los residuos 30, 31, 35, 40, 50, 52, 53, 59, 62, 66, 69, 75, 79, 88 y 97 de SEQ ID NO: 1 se sustituyen por un residuo diferente. Cada uno de los residuos de aminoácidos 30, 31, 35, 40, 50, 52, 53, 59, 62, 66, 69, 75, 79, 88 y 97 de SEQ ID NO: 1 puede reemplazarse con cualquier residuo de aminoácido adecuado, que pueden ser iguales o diferentes en cada posición. Un "reemplazo" o "sustitución" de aminoácido se refiere a la sustitución de un aminoácido en una posición o residuo dado por otro aminoácido en la misma posición o residuo dentro de una secuencia polipeptídica.

Los aminoácidos se agrupan ampliamente como "aromáticos" o "alifáticos". Un aminoácido aromático incluye un anillo aromático. Ejemplos de aminoácidos "aromáticos" incluyen histidina (H o His), fenilalanina (F o Phe), tirosina (Y o Tyr) y triptófano (W o Trp). Los aminoácidos no aromáticos se agrupan ampliamente como "alifáticos". Ejemplos de aminoácidos "alifáticos" incluyen glicina (G o Gly), alanina (A o Ala), valina (V o Val), leucina (L o Leu), isoleucina (I o Ile), metionina (M o Met), Serina (S o Ser), treonina (T o Thr), cisteína (C o Cys), prolina (P o Pro), ácido glutámico (E o Glu), ácido aspártico (A o Asp), asparagina (N o Asn), Glutamina (Q o Gln), lisina (K o Lys) y arginina (R o Arg).

Los aminoácidos alifáticos pueden subdividirse en cuatro subgrupos. El "subgrupo alipático no polar grande" consiste en valina, leucina e isoleucina. El "sub-grupo alifático ligeramente polar" está constituido por metionina, serina, treonina y cisteína. El "sub-grupo polar/cargado alifático" consiste en ácido glutámico, ácido aspártico, asparagina, glutamina, lisina y arginina. El "subgrupo de residuos pequeños" consiste en glicina y alanina. El grupo de aminoácidos cargados/polares puede subdividirse en tres subgrupos: el "subgrupo cargado positivamente" que consiste en lisina y arginina, el "subgrupo cargado negativamente" que consiste en ácido glutámico y ácido aspártico, y el "subgrupo polar" que consiste en asparagina y glutamina.

Los aminoácidos aromáticos se pueden subdividir en dos subgrupos: el "subgrupo de anillo de nitrógeno" que consiste en histidina y triptófano y el "subgrupo fenilo" que consiste en fenilalanina y tirosina.

La frase "sustitución conservadora de aminoácidos" o "mutación conservadora" se refiere a la sustitución de un aminoácido por otro aminoácido con una propiedad común. Una manera funcional de definir las propiedades comunes entre los aminoácidos individuales es analizar las frecuencias normalizadas de los cambios de aminoácidos entre proteínas correspondientes de organismos homólogos (Schulz, GE y RH Schirmer, Principles of Protein Structure, Springer-Verlag, New York, (1979)). De acuerdo con tales análisis, pueden definirse grupos de aminoácidos donde los aminoácidos dentro de un grupo se intercambian preferentemente entre sí y, por tanto, se parecen más entre sí en su impacto sobre la estructura proteica global (Schulz, G.E. y R.H. Schirmer, supra).

Ejemplos de sustituciones de aminoácidos conservativas incluyen sustituciones de aminoácidos dentro de los subgrupos anteriores, por ejemplo, lisina por arginina y viceversa, de manera que se puede mantener una carga positiva; ácido glutámico por ácido aspártico y viceversa, de manera que se puede mantener una carga negativa; serina por treonina tal que se puede mantener un -OH libre; y glutamina por asparagina de tal manera que se puede mantener un -NH₂ libre.

Las "mutaciones semi-conservativas" incluyen sustituciones de aminoácidos de aminoácidos con los mismos grupos enumerados anteriormente, que no comparten el mismo subgrupo. Por ejemplo, la mutación del ácido aspártico por la asparagina o la asparagina por la lisina implican aminoácidos dentro del mismo grupo, pero diferentes subgrupos. Las "mutaciones no conservadoras" implican sustituciones de aminoácidos entre diferentes grupos, por ejemplo, lisina por triptófano, o fenilalanina por serina, etc.

En una realización descrita en este documento, el agente de unión a IL-17 aislado comprende un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende SEQ ID NO: 1, excepto que el residuo 32 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo H (histidina), S (serina) o F (fenilalanina), el residuo 53 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo E (ácido glutámico) o H (histidina), el residuo 59 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo H (histidina), o cualquier combinación de los sustituyentes anteriores.

Además de las sustituciones de aminoácidos discutidas anteriormente, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina descrito en este documento opcionalmente puede comprender sustituciones de aminoácidos adicionales. En una realización, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina comprende SEQ ID NO: 1, excepto que uno o más de los residuos 30, 31, 35, 40, 50, 52, 53, 59, 62, 66, 69, 75, 79, 88, y 97 de la SEQ ID NO: 1 se sustituyen por un residuo diferente. En otra realización, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina comprende SEQ ID NO: 1, excepto que el residuo 30 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo de N (asparagina), el residuo 31 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con una N (asparagina) o D (ácido aspártico), se sustituye el residuo 35 de la SEQ ID NO: 1 por un residuo de T (treonina), N (asparagina) o D (ácido aspártico), el residuo 40 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con una T (treonina), se sustituye el resto 50 de la SEQ ID NO: 1 por un residuo A (alanina), S (serina), I (isoleucina) o G (glicina), el residuo 52 de la SEQ ID NO: 1 se sustituye por un N (Asparagina) o R (arginina), se sustituye el residuo 53 de la SEQ ID NO: 1 por un residuo E (ácido glutámico) o H (histidina), el residuo 59 de la SEQ ID NO: 1 se sustituye por una H (histidina), se sustituye el residuo 62 de la SEQ ID NO: 1 por un residuo G (glicina), el residuo 66 de la SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo V (valina), el residuo 69 de la SEQ ID NO: 1 se sustituye con una I (isoleucina), el residuo 75 de la SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo D (ácido aspártico), el residuo 79 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo V (valina), el residuo 88 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo V (valina), el residuo 97 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo V (valina), T (treonina), L (leucina) o F (fenilalanina), o cualquier combinación de los sustituyentes anteriores.

Los polipéptidos de cadena pesada de inmunoglobulina ejemplares pueden comprender cualquiera de las siguientes secuencias de aminoácidos: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3-5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10-20, SEQ ID NO: 35-72, SEQ ID NO: 76, y SEQ ID NO: 77.

También se describe en este documento un agente de unión a IL-17 aislado que comprende un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 excepto que el residuo en la posición 50 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo diferente y opcionalmente uno o más de los residuos 31, 32, 35, 40, 52, 62, 66, 88 y 97 de SEQ ID NO: 1 se sustituyen por un residuo diferente. A este respecto, el residuo de aminoácido en las posiciones 50, 31, 32, 35, 40, 52, 62, 66, 88 y 97 de SEQ ID NO: 1 puede ser reemplazado por cualquier residuo de aminoácido adecuado como se describe en este documento. En una realización, el residuo en la posición 50 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo S, A o I. En otras realizaciones, el resto 31 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo N o D, el residuo 35 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con

un residuo N, T o D, el residuo 40 de SEQ ID NO: 1 es sustituido por un residuo T, el residuo 52 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo N o R, el residuo 62 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo G, el residuo 66 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo V, el residuo 88 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo V, el residuo 97 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo V, T, L o F, o cualquier combinación de las sustituciones anteriores. Por ejemplo, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina puede comprender cualquiera de SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 74 o SEQ ID NO: 75.

Además se describe en este documento un agente de unión a IL-17 aislado que comprende un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 excepto que uno o más de los residuos 104, 109 y 115 de SEQ ID NO: 1 se reemplazan por un residuo diferente, y opcionalmente uno o más de los residuos 100, 101, 102, 106, 107, 108 y 111 de SEQ ID NO: 1 se sustituyen por un residuo diferente. A este respecto, el residuo de aminoácido en las posiciones 100, 101, 102, 104, 106, 107, 108, 109, 111 y 115 de SEQ ID NO: 1 puede ser reemplazado por cualquier residuo de aminoácido adecuado como se describe en este documento. En una realización, el residuo 104 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo V, el residuo 109 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo V, el residuo 115 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo N o E, o cualquier combinación de los reemplazos anteriores. En otras realizaciones, el resto 100 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo H, el residuo 101 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo H o F, el residuo 102 de SEQ ID NO: 1 se reemplaza con un residuo E, el residuo 106 de SEQ ID NO: 1 se sustituye con un residuo N, el residuo 107 de SEQ ID NO: 1 se sustituye con un residuo S, el residuo 108 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo H o F, el residuo 111 de SEQ ID NO: 1 se sustituye por un residuo S, o cualquier combinación de las sustituciones anteriores. Por ejemplo, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina puede comprender SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 o SEQ ID NO: 73.

En otra realización descrita en este documento, el agente de unión a IL-17 puede comprender un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 excepto que uno o más residuos de aminoácidos se insertan en la SEQ ID NO: 1. Cualquier número de residuos de aminoácidos se puede insertar en la SEQ ID NO: 1. Preferiblemente, al menos un residuo de aminoácido (por ejemplo, 2 o más, 3 o más, 5 o más, u 8 o más residuos de aminoácidos), pero menos de 20 residuos de aminoácidos (por ejemplo, 18 o menos, 15 o menos, 12 o menos, o 10 o menos residuos de aminoácidos) se insertan en la SEQ ID NO: 1. Preferiblemente, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 residuos de aminoácidos (por ejemplo, aproximadamente 3-5 residuos de aminoácidos, aproximadamente 5-10 residuos de aminoácidos, aproximadamente 10-15 residuos de aminoácidos, o aproximadamente 15-20 residuos de aminoácidos, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores) se insertan en la SEQ ID NO: 1. En una realización preferida, no se insertan más de 8 residuos de aminoácidos en SEQ ID NO: 1. Por ejemplo, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina puede comprender SEQ ID NO: 78 o SEQ ID NO: 79.

Un ejemplo de un polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina que es específico para IL-17 comprende SEQ ID NO: 23, o una secuencia de aminoácidos idéntica al menos al 85% (por ejemplo, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica al mismo). En el contexto de la invención, el agente de unión a IL-17 aislado comprende un polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende SEQ ID NO: 23 excepto que uno o más de los residuos de SEQ ID NO: 23 se reemplazan con un residuo de aminoácido diferente. A este respecto, uno o más de los residuos 9, 10, 11, 13, 17, 20, 21 y 22 de SEQ ID NO: 23 se sustituyen por un residuo diferente. Los restos de aminoácidos 9, 10, 11, 13, 17, 20, 21 y 22 de SEQ ID NO: 23 pueden reemplazarse con cualquier residuo de aminoácido adecuado como se describe en la presente memoria.

En una realización descrita en este documento, el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina comprende SEQ ID NO: 23, excepto que el resto 9 de SEQ ID NO: 23 se reemplaza con un residuo Y (tirosina), el residuo 10 de SEQ ID NO: 23 se reemplaza con un R (Arginina), el resto 11 de SEQ ID NO: 23 se sustituye por un residuo T (treonina), el residuo 13 de SEQ ID NO: 23 se sustituye por un residuo L (leucina) o I (isoleucina), el residuo 17 de SEQ ID NO: 23 se sustituye con un residuo de G (glicina), el residuo 20 de SEQ ID NO: 23 se sustituye con un residuo de K (lisina), el residuo 21 de SEQ ID NO: 23 se sustituye con un residuo de V (valina), el residuo 22 de SEQ ID NO: 23 se sustituye con un residuo D (ácido aspártico), o cualquier combinación de los reemplazos anteriores. Por ejemplo, el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina puede comprender la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 80, o SEQ ID NO: 81.

La descripción no se limita a un agente de unión a IL-17 aislado que comprende un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina o un polipéptido de cadena ligera que tiene sustituciones de los residuos de aminoácidos específicos descritos en la presente memoria. De hecho, cualquier resto de aminoácido de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 23 puede ser reemplazado, en cualquier combinación, con un residuo de aminoácido diferente, o cualquier número de residuos de aminoácido puede ser insertado en SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 23, siempre y cuando la actividad biológica del agente de unión a IL-17 se potencie o mejore como resultado de los reemplazos o inserciones de aminoácidos. La "actividad biológica" de un agente de unión a IL-17 se refiere, por ejemplo, a la afinidad de unión para un epítipo de IL-17 particular, a la neutralización de la actividad de IL-17 in vivo (por ejemplo, IC50), a la estabilidad in vivo (incluyendo pero no limitada a la estabilidad térmica y la estabilidad proteolítica), la farmacocinética, las propiedades inmunógenas del agente de unión a IL-17 y la reactividad cruzada (por ejemplo,

con homólogos no humanos u ortólogos de IL-17, o con otras proteínas o tejidos). Otras propiedades o características biológicas de un agente de unión al antígeno reconocido en la técnica incluyen, por ejemplo, la avidéz, selectividad, solubilidad, plegado, inmunotoxicidad, expresión, formulación y actividad catalítica. Las propiedades o características antes mencionadas pueden observarse, medirse y/o evaluarse usando técnicas estándar incluyendo, pero sin limitarse a, ELISA, ELISA competitivo, análisis de resonancia de plasmón de superficie BIACORE o KINEXA, ensayos de neutralización in vitro o in vivo, ensayos de unión a receptores, ensayos de producción y/o secreción de citocinas o de factores de crecimiento y ensayos de transducción de señales e inmunohistoquímica.

Los términos "inhibir" o "neutralizar", tal como se usan en este documento con respecto a la actividad de un agente de unión a IL-17, se refieren a la capacidad de sustancialmente antagonizar, prohibir, prevenir, restringir, retardar, interrumpir, eliminar, detener o revertir la progresión o gravedad de, por ejemplo, la actividad biológica de IL-17, o una enfermedad o afección asociada con IL-17. El agente de unión a IL-17 aislado de la invención inhibe o neutraliza preferiblemente la actividad de una IL-17 en al menos aproximadamente un 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 100%, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores.

El agente de unión a IL-17 aislado de la invención puede ser un anticuerpo completo, como se describe en la presente memoria, o un fragmento de anticuerpo. Las expresiones "fragmento de un anticuerpo", "fragmento de anticuerpo" o "fragmento funcional de un anticuerpo" se usan indistintamente en el presente documento para significar uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (véase, en general, Holliger et al, *Nat. Biotech.*, 23 (9): 1126 - 1129 (2005)). El agente de unión a IL-17 aislado puede contener cualquier fragmento de anticuerpo de unión a IL-17. El fragmento de anticuerpo comprende deseablemente, por ejemplo, una o más CDR, la región variable (o partes de la misma), la región constante (o partes de la misma), o combinaciones de las mismas. Ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, (i) un fragmento Fab, que es un fragmento monovalente que consiste en los dominios V_L , V_H , C_L y CH_1 ; (ii) un fragmento $F(ab')_2$, que es un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; y (iii) un fragmento F_v que consiste en los dominios V_L y V_H de un único brazo de un anticuerpo.

En una realización descrita en este documento, el agente de unión a IL-17 aislado es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende (a) un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-22 o SEQ ID NO: 31-79, o un fragmento de las mismas, y (b) un polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 80 o SEQ ID NO: 81, o un fragmento de las mismas. En las realizaciones en las que el agente de unión a IL-17 aislado comprende un fragmento del polipéptido de cadena pesada o de cadena ligera de inmunoglobulina, el fragmento puede ser de cualquier tamaño siempre que el fragmento se una e inhiba preferiblemente la actividad de IL-17. A este respecto, un fragmento del polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina comprende deseablemente entre aproximadamente 5 y 18 aminoácidos (por ejemplo, aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores). De forma similar, un fragmento del polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina comprende deseablemente entre aproximadamente 5 y 18 aminoácidos (por ejemplo, aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o un intervalo definido por cualquiera de dos de los valores anteriores). Cuando el agente de unión a IL-17 es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una región constante (F_c) de cualquier clase adecuada. Preferiblemente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una región constante que está basada en los anticuerpos IgG1, IgG2 o IgG4 de tipo salvaje, o variantes de los mismos.

El agente de unión a IL-17 también puede ser un fragmento de anticuerpo de cadena única. Ejemplos de fragmentos de anticuerpo de cadena única incluyen, pero no se limitan a, (i) un F_v de cadena sencilla (scFv), que es una molécula monovalente que consiste en los dos dominios del fragmento F_v (es decir, V_L y V_H) unidos por un enlazante sintético que permite que los dos dominios sean sintetizados como una única cadena polipeptídica (véase, por ejemplo, Bird et al, *Science*, 242: 423 - 426 (1988), Huston y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 5879 - 5883 (1988); y Osbourn et al, *Nat. Biotechnol.*, 16: 778 (1998)) y (ii) un diacuerpo, que es un dímero de cadenas polipeptídicas, en el que cada cadena polipeptídica comprende una V_H conectada a una V_L por un enlazador peptídico que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre la V_H y V_L en la misma cadena polipeptídica, impulsando de este modo el emparejamiento entre los dominios complementarios sobre diferentes cadenas polipeptídicas V_H - V_L para generar una molécula dimérica que tiene dos sitios funcionales de unión a antígeno. Los fragmentos de anticuerpo son conocidos en la técnica y se describen con más detalle en, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2009/0093024 A1.

El agente de unión a IL-17 aislado también puede ser un anticuerpo intracelular o fragmento del mismo. Un anticuerpo intracelular es un anticuerpo que se expresa y que funciona intracelularmente. Los anticuerpos intracelulares carecen típicamente de enlaces disulfuro y son capaces de modular la expresión o actividad de genes diana a través de su actividad de unión específica. Los anticuerpos intracelulares incluyen fragmentos de dominio único tales como los dominios V_H y V_L aislados y scFvs. Un anticuerpo intracelular puede incluir señales de tráfico

subcelular unidas al extremo N o C del anticuerpo intracelular para permitir la expresión a altas concentraciones en los compartimentos subcelulares donde está localizada una proteína diana. Tras la interacción con un gen diana, el anticuerpo intracelular modula la función de la proteína diana y/o logra el knockout fenotípico/funcional mediante mecanismos tales como la aceleración de la degradación de la proteína diana y el secuestro de la proteína diana en un compartimento subcelular no fisiológico. Otros mecanismos de inactivación génica mediada por el anticuerpo intracelular pueden depender del epítipo al que se dirige el anticuerpo intracelular, tal como la unión al sitio catalítico en una proteína diana o a epítopos que están implicados en las interacciones proteína-proteína, proteína-ADN o proteína-ARN.

El agente de unión a IL-17 aislado puede ser o puede obtenerse a partir de un anticuerpo humano, un anticuerpo no humano o un anticuerpo quimérico. Por "quimérico" se entiende un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende tanto regiones humanas como no humanas. Los anticuerpos no humanos incluyen anticuerpos aislados de cualquier animal no humano, tal como, por ejemplo, un roedor (por ejemplo, un ratón o una rata). El polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina del agente de unión a IL-17 puede obtenerse a partir de un anticuerpo humano, un anticuerpo no humano o un anticuerpo quimérico, independientemente de si se obtiene el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina del agente de unión a IL-17 a partir de un anticuerpo humano, un anticuerpo no humano, o un anticuerpo quimérico. En otras palabras, por ejemplo, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina puede obtenerse a partir de un anticuerpo humano, y el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina puede obtenerse a partir de un anticuerpo no humano. Por el contrario, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina puede obtenerse a partir de un anticuerpo no humano, y el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina puede obtenerse a partir de un anticuerpo humano. Alternativamente, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina puede obtenerse a partir de un anticuerpo de roedor o fragmento del mismo, y el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina puede obtenerse a partir de un anticuerpo humano o fragmento del mismo. Este escenario puede ser útil, por ejemplo, para la humanización de un anticuerpo. En otra realización, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina y el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina se obtienen ambos a partir de un anticuerpo humano o un anticuerpo no humano. Alternativamente, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina y el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina son ambos anticuerpos quiméricos.

Un anticuerpo humano, un anticuerpo no humano o un anticuerpo quimérico puede obtenerse por cualquier medio, incluso a través de fuentes *in vitro* (por ejemplo, un hibridoma o una línea celular que produce un anticuerpo de forma recombinante) y fuentes *in vivo* (por ejemplo, roedores). Los métodos para generar anticuerpos son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Köhler y Milstein, *Eur. J. Immunol.*, 5: 511 - 519 (1976); Harlow y Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988); y C.A. Janeway et al. (Eds.), *Immunobiology*, 5ª Ed., Garland Publishing, Nueva York, NY (2001)). En ciertas realizaciones, se puede generar un anticuerpo humano o un anticuerpo quimérico utilizando un animal transgénico (por ejemplo, un ratón) en el que uno o más genes de inmunoglobulina endógena se reemplazan con uno o más genes de inmunoglobulina humana. Ejemplos de ratones transgénicos en los que los genes de anticuerpos endógenos se reemplazan eficazmente con genes de anticuerpo humano incluyen, pero no se limitan a, el HUMAB-MOUSE™, el Kirin TC MOUSE™ y el KM-MOUSE™ (véase, por ejemplo, Lonberg, *Nat. Biotechnol.*, 23 (9): 1117 - 25 (2005), y Lonberg, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 181: 69 - 97 (2008)).

En otra realización de la invención, el agente de unión a IL-17 aislado puede ser parte de una "estructura alternativa" o un fragmento del mismo. Por "estructura alternativa" se entiende un polipéptido no anticuerpo o dominio polipéptido que muestra una afinidad y especificidad hacia un antígeno de interés similar al de un anticuerpo. Ejemplos de estructuras alternativas incluyen un dominio en beta-sándwich tal como de fibronectina (por ejemplo, adnectinas), lipocalinas (por ejemplo, anticalin), un dominio de Kunitz, tiorredoxina (por ejemplo, aptámero de péptido), proteína A (por ejemplo, moléculas AFFIBODY™), una repetición de ankyrina (por ejemplo, DARPins), γ - β -cristalina o ubiquitina (por ejemplo, moléculas AFFLIN™), CTLD3 (por ejemplo, tetranectina) y complejos multivalentes (por ejemplo, moléculas ATRIMER™ o SIMP™). Las estructuras alternativas se describen, por ejemplo, en Binz et al, *Nat. Biotechnol.*, 23: 1257 - 1268 (2005); Skerra, *Curr. Opin. Biotech.*, 18: 295 - 304 (2007); y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2009/0181855 A1.

En una realización, la estructura alternativa puede ser una molécula AVIMER™. Una molécula AVIMER™ es una clase de proteínas terapéuticas de origen humano no relacionadas con anticuerpos y fragmentos de anticuerpo, que están compuestas de varios dominios de unión modulares y reutilizables, denominados dominios A (también denominados módulo de clase A, repetición del tipo de complemento, o dominio de clase A del receptor de LDL). Las moléculas AVIMER™ se desarrollaron a partir de dominios de receptores extracelulares humanos por barrido de exón *in vitro* y presentación de fagos (Silverman et al, *Nat. Biotechnol.*, 23: 1493 - 94 (2005), y Silverman et al, *Nat. Biotechnol.*, 24: 220 (2006)). Las moléculas AVIMER™ pueden comprender múltiples dominios de unión independientes que pueden exhibir afinidad mejorada (en algunos casos sub-nanomolar) y especificidad en comparación con proteínas de unión a un epítipo único (véase, por ejemplo, las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2005/0221384 A1; 2005/0164301 A1; 2005/0053973 A1; 2005/0089932 A1; 2005/0048512 A1; y 2004/0175756 A1). Cada uno de los 217 dominios A humanos conocidos comprende aproximadamente 35 aminoácidos (aproximadamente 4 kDa). Los dominios A nativos se pliegan rápida y eficientemente a una estructura uniforme y estable, mediada principalmente por la unión al calcio y la formación de disulfuro. Para esta estructura común se requiere un motivo de andamio conservado de solo doce aminoácidos. Una molécula AVIMER™ comprende múltiples dominios A que están separados entre sí por enlazadores que tienen un

promedio de cinco aminoácidos de longitud. El resultado final es una cadena de proteínas única que contiene múltiples dominios, cada uno de los cuales representa una función separada. Cada dominio de una molécula AVIMER™ se une a un antígeno independientemente, y las contribuciones energéticas de cada dominio son aditivas.

5 El agente de unión a IL-17 aislado de la invención puede insertarse en otras moléculas (por ejemplo, polipéptidos) para generar nuevas moléculas que se unen a un antígeno de interés. A este respecto, la invención comprende un método para producir un polipéptido que se une a IL-17, que comprende insertar el agente de unión a IL-17 en un polipéptido diferente. Tales nuevas moléculas de unión al antígeno pueden ser generadas usando técnicas de biología molecular de rutina conocidas en la técnica. Por ejemplo, el agente de unión a IL-17, o una secuencia de ácido nucleico que codifica el agente de unión a IL-17, puede insertarse en una molécula diferente (por ejemplo, un polipéptido o un polinucleótido) para generar una molécula recombinante que se une a IL-17. En una realización, una CDR (por ejemplo CDR1, CDR2 o CDR3) o una región variable del polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina y/o el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina descrito en la presente memoria pueden ser trasplantados (es decir, injertados) en otra molécula, tal como un anticuerpo o polipéptido no anticuerpo, utilizando ya sea la química de proteínas o la tecnología del ADN recombinante. A este respecto, la invención proporciona un agente de unión a IL-17 aislado que comprende al menos una CDR de una cadena pesada de inmunoglobulina y/o un polipéptido de cadena ligera como se describe en la presente memoria. El agente de unión a IL-17 aislado puede comprender una, dos o tres CDR de una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y/o de cadena ligera como se describe en la presente memoria. A este respecto, la CDR1 de los polipéptidos de cadena pesada de inmunoglobulina descritos en la presente se encuentra entre los residuos de aminoácidos 25 y 35, inclusive, de las SEQ ID NO: 2-22 y SEQ ID NO: 31-79. La CDR2 de los polipéptidos de cadena pesada de inmunoglobulina descritos en la presente se encuentra entre los residuos de aminoácidos 50-67, inclusive, de las SEQ ID NO: 2-22 y SEQ ID NO: 31-79. La CDR3 de los polipéptidos de cadena pesada de inmunoglobulina descritos en la presente se encuentra entre los residuos de aminoácidos 99 y 102, inclusive, de las SEQ ID NO: 2-22 y SEQ ID NO: 31-79. Las ubicaciones de las CDR de cada uno de los polipéptidos de la cadena ligera de inmunoglobulina descritos en la presente memoria se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1

| SEQ ID NO | Localización de CDR1 (residuos de SEQ ID NO) | Localización de CDR2 (residuos de SEQ ID NO) | Localización de CDR3 (residuos de SEQ ID NO) |
|-----------|--|--|--|
| 24 | 24-35 (inclusive) | 51-57 (inclusive) | 90-98 (inclusive) |
| 25 | 24-35 (inclusive) | 51-57 (inclusive) | 90-98 (inclusive) |
| 26 | 24-34 (inclusive) | 50-56 (inclusive) | 89-97 (inclusive) |
| 27 | 24-40 (inclusive) | 56-62 (inclusive) | 95-104 (inclusive) |
| 28 | 24-35 (inclusive) | 51-57 (inclusive) | 90-98 (inclusive) |

30 En otra realización, la región variable entera del polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina y/o el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina descrito en este documento puede ser trasplantada en lugar de la región variable de un LC y/o un HC de otro anticuerpo.

35 Los métodos y moléculas antes mencionados pueden ser útiles, por ejemplo, para generar un anticuerpo que comprenda una región Fc de un isotipo diferente o una región Fc que esté conjugada con una proteína o un resto no proteico (por ejemplo, un marcador fluorescente o un agente quimioterapéutico). La invención también proporciona un conjugado de (1) un anticuerpo, una estructura alternativa, o fragmentos de los mismos, y (2) un resto de proteína o no proteína que comprende el agente de unión a IL-17. Por ejemplo, el agente de unión a IL-17 puede formar parte de un anticuerpo conjugado con un péptido, una molécula fluorescente o un agente quimioterapéutico.

40 La invención proporciona además un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el agente de unión a IL-17 aislado (por ejemplo, el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina y/o el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina descrito en el presente documento). Se pretende que un "ácido nucleico" abarque un polímero de ADN o ARN, es decir, un polinucleótido, que puede ser monocatenario o bicatenario y que puede contener nucleótidos no naturales o alterados. Los ácidos nucleicos se unen típicamente mediante enlaces fosfato para formar ácidos nucleicos o polinucleótidos, aunque muchos otros enlaces son conocidos en la técnica (por ejemplo, fosforotioatos, boranofosfatos, y similares).

45 El vector puede ser, por ejemplo, un plásmido, episoma, cósmido, vector viral (por ejemplo, retroviral o adenoviral) o fago. Los vectores adecuados y métodos de preparación de vectores son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Sambrook y col., Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbor Press, Cold

Spring Harbor, NY (2001) y Ausubel et al. , Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates y John Wiley & Sons, New York, NY (1994)).

Además del ácido nucleico que codifica el agente de unión a IL-17, el vector preferiblemente comprende secuencias de control de la expresión, tales como promotores, potenciadores, señales de poliadenilación, terminadores de la transcripción, sitios internos de entrada de ribosomas (IRES) y similares, que proporcionan la expresión de la secuencia codificante en una célula huésped. Ejemplos de secuencias de control de la expresión son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990).

Un gran número de promotores, incluyendo promotores constitutivos, inducibles y reprimibles, de una variedad de diferentes fuentes son bien conocidos en la técnica. Las fuentes representativas de promotores incluyen, por ejemplo, virus, mamíferos, insectos, plantas, levaduras y bacterias, y los promotores adecuados de estas fuentes están fácilmente disponibles o pueden hacerse sintéticamente, basándose en secuencias disponibles públicamente, por ejemplo, de depositarios tales como la ATCC, así como otras fuentes comerciales o individuales. Los promotores pueden ser unidireccionales (es decir, iniciar la transcripción en una dirección) o bidireccionales (es decir, iniciar la transcripción en una dirección 3' o 5'). Ejemplos no limitantes de promotores incluyen, por ejemplo, el sistema de expresión bacteriana T7, el sistema de expresión bacteriana pBAD (araA), el promotor citomegalovirus (CMV), el promotor SV40, el promotor RSV. Los promotores inducibles incluyen, por ejemplo, el sistema Tet (Patentes de Estados Unidos 5.464.758 y 5.814.618), el sistema inducible Ecdysone (No et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93: 3346 - 3351 (1996)), el sistema T-REX™ (Invitrogen, Carlsbad, CA), el sistema LACSWITCH™ (Stratagene, San Diego, CA) y el sistema de recombinasa inducible de Cre-ERT tamoxifeno (Indra y col., Nuc. Acid. Res., 27: 4324 - 4327 (1999); Nuc. Acid. Res., 28: e99 (2000); Patente de EE.UU. 7.112.715; y Kramer y Fussenegger, Methods Mol. Biol., 308: 123 - 144 (2005)).

El término potenciador, tal como se utiliza en este documento, se refiere a una secuencia de ADN que aumenta la transcripción de, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico a la que está unida operativamente. Los potenciadores pueden estar localizados a muchas kilobases lejos de la región de codificación de la secuencia de ácido nucleico y pueden mediar la unión de factores reguladores, patrones de metilación del ADN o cambios en la estructura del ADN. Un gran número de potenciadores de una diversidad de fuentes diferentes son bien conocidos en la técnica y están disponibles como o dentro de polinucleótidos clonados (de, por ejemplo, depósitos tales como la ATCC así como otras fuentes comerciales o individuales). Un número de polinucleótidos que comprenden promotores (tales como el promotor CMV comúnmente utilizado) también comprenden secuencias potenciadoras. Los potenciadores pueden estar situados aguas arriba, dentro o aguas abajo de las secuencias de codificación. La expresión "potenciadores de Ig" se refiere a elementos potenciadores derivados de regiones potenciadoras mapeadas dentro del locus de inmunoglobulina (Ig) (tales potenciadores incluyen, por ejemplo, potenciadores 5' de cadena pesada (μ), potenciadores 5' de cadena ligera (κ), potenciadores intrónicos κ y μ , y potenciadores 3' (véase generalmente Paul WE (ed), Fundamental Immunology, 3ª Edición, Raven Press, New York (1993), páginas 353 - 363; y la Patente de Estados Unidos 5.885.827).

El vector también puede comprender un "gen marcador seleccionable". La expresión "gen marcador seleccionable", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una secuencia de ácido nucleico que permite que las células que expresan la secuencia de ácido nucleico sean seleccionadas específicamente para o contra, en presencia de un agente selectivo correspondiente. Los genes marcadores seleccionables adecuados se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional WO 92/08796 y WO 94/28143; Wigler et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3567 (1980); O'Hare et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1527 (1981); Mulligan y Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 2072 (1981); Colberre - Garapin et al, J. Mol. Biol., 150: 1 (1981); Santerre et al, Gene, 30: 147 (1984); Kent y col., Science, 237: 901 - 903 (1987); Wigler et al, Cell, 11: 223 (1977); Szybalska & Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48: 2026 (1962); Lowy et al, Cell, 22: 817 (1980); y las Patentes de Estados Unidos 5.122.464 y 5.770.359.

En algunas realizaciones, el vector es un "vector de expresión episomal" o "episoma", que es capaz de replicarse en una célula huésped y que persiste como un segmento extracromosómico de ADN dentro de la célula huésped en presencia de una presión selectiva apropiada (véase, por ejemplo, Conese et al, Gene Therapy 11: 1735-1742 (2004)). Los vectores de expresión episomal disponibles comercialmente representativos incluyen, pero no se limitan a, plásmidos episomales que utilizan el origen de replicación (oriP) del antígeno 1 de Epstein Barr Nuclear (EBNA1) y el virus de Epstein Barr (EBV). Los vectores pREP4, pCEP4, pREP7 y pcDNA3.1 de Invitrogen (Carlsbad, CA) y pBK-CMV de Stratagene (La Jolla, CA) representan ejemplos no limitativos de un vector episómico que usa el antígeno T y el origen de replicación de SV40 en lugar de EBNA1 y oriP.

Otros vectores adecuados incluyen vectores de expresión de integración, que pueden integrarse aleatoriamente en el ADN de la célula huésped, o pueden incluir un sitio de recombinación para permitir la recombinación específica entre el vector de expresión y el cromosoma de la célula huésped. Tales vectores de expresión de integración pueden utilizar las secuencias de control de expresión endógena de los cromosomas de la célula huésped para efectuar la expresión de la proteína deseada. Ejemplos de vectores que se integran de una manera específica de sitio incluyen, por ejemplo, componentes del sistema flp-in de Invitrogen (Carlsbad, CA) (por ejemplo, pcDNA™5/FRT), o el sistema cre-lox, tal como puede ser encontrado en los vectores de núcleo pExchange-6 de

Stratagene (La Jolla, CA). Ejemplos de vectores que se integran al azar en los cromosomas de células huésped incluyen, por ejemplo, pcDNA3.1 (cuando se introducen en ausencia del antígeno T) de Invitrogen (Carlsbad, CA) y pCI o pFN10A (ACT) FLEXI® de Promega (Madison, WI).

5 También pueden usarse vectores virales. Vectores de expresión vírica comercialmente disponibles representativos incluyen, pero no se limitan a, el sistema de Per.C6 basado en adenovirus disponible en Crucell, Inc. (Leiden, Países Bajos), el pLPI basado en lentivirales de Invitrogen (Carlsbad, CA), y los vectores retrovirales pFB-ERV más pCFB-EGSH de Stratagene (La Jolla, CA).

10 La secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina y la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina del agente de unión a IL-17 puede proporcionarse a una célula en el mismo vector (es decir, en cis). Se puede usar un promotor bidireccional para controlar la expresión de ambas secuencias de ácido nucleico. En otra realización, un promotor unidireccional puede controlar la expresión de ambas secuencias de ácido nucleico. La secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina y la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina puede proporcionarse alternativamente a la población de células en vectores separados (es decir, en trans). El vector que comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina puede comprender las mismas o diferentes secuencias de control de expresión como el vector que comprende la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina. Los vectores separados pueden proporcionarse a las células simultáneamente o secuencialmente.

20 El vector o vectores que comprenden el o los ácidos nucleicos que codifican el agente de unión a IL-17 se pueden introducir en una célula huésped que es capaz de expresar los polipéptidos codificados por la misma, incluyendo cualquier célula procariótica o eucariótica adecuada. Las células huésped preferidas son aquellas que pueden ser cultivadas fácil y fiablemente, tienen tasas de crecimiento razonablemente rápidas, tienen sistemas de expresión bien caracterizados y pueden transformarse o transfectarse de manera fácil y eficiente.

25 Ejemplos de células procariotas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células de los géneros *Bacillus* (tales como *Bacillus subtilis* y *Bacillus brevis*), *Escherichia* (tal como *E. coli*), *Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Salmonella* y *Erwinia*. Las células procariotas particularmente útiles incluyen las diversas cepas de *Escherichia coli* (por ejemplo, K12, HB101 (ATCC n° 33694), DH5 α , DH10, MC1061 (ATCC n° 53338) y CC102).

30 Preferiblemente, los vectores se introducen en una célula eucariota. Las células eucariotas adecuadas son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, células de levadura, células de insecto y células de mamífero. Ejemplos de células de levadura adecuadas incluyen las de los géneros *Hansenula*, *Kluyveromyces*, *Pichia*, *Rhinosporidium*, *Saccharomyces* y *Schizosaccharomyces*. Las células de levadura preferidas incluyen, por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae* y *Pichia pastoris*.

35 Las células de insecto adecuadas se describen, por ejemplo, en Kitts et al, *Biotechniques*, 14: 810-817 (1993); Lucklow, *Curr. Opin. Biotechnol*, 4: 564 - 572 (1993); y Lucklow y otros, *J. Virol*, 67: 4566 - 4579 (1993). Las células de insecto preferidas incluyen Sf-9 y HI5 (Invitrogen, Carlsbad, CA).

40 Preferiblemente, se utilizan células de mamífero en la invención. Se conocen en la técnica una serie de células huésped de mamífero adecuadas y muchas están disponibles en la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Ejemplos de células de mamífero adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células de ovario de hámster chino (CHO) (ATCC n° CCL61), células CHO DHFR (Urlaub y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 4216 - 4220 (1980)), células 293 o 293T de riñón embrionario humano (HEK) (ATCC N° CRL1573) y células 3T3 (ATCC No. CCL92). Otras líneas de células de mamífero adecuadas son las líneas de células COS-1 de mono (ATCC N° CRL1650) y COS-7 (ATCC N° CRL1651), así como la línea celular CV-1 (ATCC N° CCL70).

45 Otras células huésped ejemplares de mamífero incluyen líneas celulares de primates y líneas de células de roedor, incluyendo líneas celulares transformadas. También son adecuadas las células diploides normales, cepas celulares derivadas de cultivo in vitro de tejido primario, así como explantes primarios. Otras líneas celulares de mamífero adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células N2A de neuroblastoma de ratón, HeLa, células L-929 de ratón y líneas celulares de hámster BHK o HaK, todas las cuales están disponibles en la ATCC. En la técnica se conocen procedimientos para seleccionar células huésped de mamífero adecuadas y métodos para la transformación, cultivo, amplificación, cribado y purificación de células.

55 Una secuencia de ácido nucleico que codifica el agente de unión a IL-17 puede introducirse en una célula mediante "transfección", "transformación" o "transducción". La "transfección", "transformación" o "transducción", tal como se usa en la presente memoria, se refieren a la introducción de uno o más polinucleótidos exógenos en una célula huésped mediante métodos físicos o químicos. Muchas técnicas de transfección son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, coprecipitación de ADN con fosfato de calcio (véase, por ejemplo, Murray E.J. (ed.), *Methods in Molecular Biology*, Vol. 7, *Gene Transfer and Expression Protocols*, Humana Press (1991)); DEAE-dextrano; electroporación; transfección mediada por liposomas catiónicos; bombardeo de micropartículas facilitado por partículas de tungsteno (Johnston, *Nature*, 346: 776 - 777 (1990)); y coprecipitación de ADN de fosfato de estroncio

(Brash y col., Mol. Cell Biol., 7: 2031 - 2034 (1987)). Pueden introducirse fagos o vectores virales en células huésped, después del crecimiento de partículas infecciosas en células de empaquetamiento adecuadas, muchas de las cuales están comercialmente disponibles.

5 La invención proporciona una composición que comprende el agente de unión a IL-17 aislado o el vector que codifica el agente de unión a IL-17 descrito en el presente documento. Preferiblemente, la composición es una composición farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, fisiológicamente aceptable), que comprende un vehículo, preferiblemente un vehículo farmacéuticamente (por ejemplo, fisiológicamente aceptable), y el agente de unión a IL-17. Puede utilizarse cualquier vehículo adecuado dentro del contexto de la invención, y dichos vehículos son bien conocidos en la técnica. La elección del vehículo se determinará, en parte, por el sitio particular al que se puede administrar la composición y el método particular utilizado para administrar la composición. La composición opcionalmente puede ser estéril. La composición puede ser congelada o liofilizada para su almacenamiento y ser reconstituida en un vehículo estéril adecuado antes de su uso. Las composiciones se pueden generar de acuerdo con las técnicas convencionales descritas en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (2001).

15 La invención proporciona además el agente de unión de IL-17 de la invención para uso en un método para tratar una enfermedad mediada por IL-17 en un mamífero. El método comprende administrar la composición antes mencionada a un mamífero que tiene una enfermedad mediada por IL-17, después de lo cual la enfermedad mediada por IL-17 se trata en el mamífero. La expresión "enfermedad mediada por IL-17", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enfermedad o trastorno en el que la presencia de IL-17 provoque o contribuya a los efectos patológicos de la enfermedad, o una disminución de los niveles o la actividad de IL-17 tiene un beneficio terapéutico en mamíferos, preferiblemente humanos. Ejemplos de enfermedades mediadas por IL-17 incluyen, pero no se limitan a, inflamación de las vías respiratorias, asma, artritis reumatoidea (AR), osteoartritis, osteoporosis, erosión ósea, abscesos y adhesiones intraperitoneales, trastorno inflamatorio intestinal (IBD), trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, asma alérgica, alopecia areata, píceas celíacas, enfermedad de Chagas, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto (por ejemplo, renal), artritis psoriásica, uveítis, enfermedad de Behcet, ciertos tipos de cáncer, angiogénesis, aterosclerosis, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico, septicemia, choque séptico o endotóxico, respuesta a la exposición al alérgeno, gastritis asistida por *Helicobacter pylori*, asma bronquial, espondilitis anquilosante, nefritis lúpica, psoriasis, isquemia, esclerosis sistémica, accidente cerebrovascular y otros trastornos inflamatorios.

Tal como se usa en este documento, los términos "tratamiento", "tratar" y similares, se refieren a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. Preferiblemente, el efecto es terapéutico, es decir, el efecto cura parcial o completamente una enfermedad y/o un síntoma adverso atribuible a la enfermedad. Con este fin, el método de la invención comprende administrar una "cantidad terapéuticamente eficaz" del agente de unión a IL-17. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir un resultado terapéutico deseado. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad del agente de unión a IL-17 para provocar una respuesta deseada en el individuo. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de unión a IL-17 de la invención es una cantidad que disminuye la bioactividad de IL-17 en un ser humano (por ejemplo, bloqueando la unión a IL17R).

Alternativamente, el efecto farmacológico y/o fisiológico puede ser profiláctico, es decir, el efecto evita total o parcialmente una enfermedad o síntoma del mismo. A este respecto, el método de la invención comprende administrar una "cantidad profilácticamente eficaz" del agente de unión a IL-17 a un mamífero que está predispuesto a una enfermedad mediada por IL-17. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir un resultado profiláctico deseado (por ejemplo, la prevención del inicio de la enfermedad).

Una dosis típica puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,001 a 1000 µg; sin embargo, las dosis por debajo o por encima de este intervalo de ejemplo están dentro del alcance de la invención. La dosis parenteral diaria puede ser de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal total (por ejemplo, aproximadamente 5 µg/kg, aproximadamente 10 µg/kg, aproximadamente 100 µg/kg, aproximadamente 500 µg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, o un intervalo definido por cualquiera de dos de los valores anteriores), preferiblemente de aproximadamente 0,3 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal total (por ejemplo, aproximadamente 0,5 µg/kg, aproximadamente 1 µg/kg, aproximadamente 50 µg/kg, aproximadamente 150 µg/kg, aproximadamente 300 µg/kg, aproximadamente 750 µg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, o un intervalo definido por cualquiera de dos de los valores anteriores), más preferiblemente de aproximadamente 1 µg/kg a 1 mg/kg de peso corporal total (por ejemplo, aproximadamente 3 µg/kg, aproximadamente 15 µg/kg, aproximadamente 75 µg/kg, aproximadamente 300 µg/kg, aproximadamente 900 µg/kg o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores), e incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día (por ejemplo, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores). La eficacia terapéutica o profiláctica puede monitorizarse mediante la evaluación periódica de los pacientes tratados. Para administraciones repetidas durante varios días o más,

dependiendo de la condición, el tratamiento se repite hasta que se produce una supresión deseada de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, otros regímenes de dosificación pueden ser útiles y están dentro del alcance de la invención. La dosificación deseada puede administrarse mediante una sola administración en bolo de la composición, por múltiples administraciones en bolo de la composición, o por la administración de infusión continua de la composición.

La composición que comprende el agente de unión a IL-17 de la invención se puede administrar a un mamífero usando técnicas de administración estándar, incluyendo administración oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual o en supositorio. La composición preferiblemente es adecuada para la administración parenteral. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, rectal, vaginal e intraperitoneal. Más preferiblemente, la composición se administra a un mamífero utilizando un suministro sistémico periférico por inyección intravenosa, intraperitoneal o subcutánea.

Una vez administrado a un mamífero (por ejemplo, un humano), la actividad biológica del agente de unión a IL-17 de la invención se puede medir por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la actividad biológica puede evaluarse determinando la estabilidad de un agente de unión a IL-17 particular. En una realización de la invención, el agente de unión a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo) tiene una semivida in vivo entre aproximadamente 5 y 28 días (por ejemplo, aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores). Preferiblemente, el agente de unión a IL-17 tiene una semivida in vivo entre aproximadamente 21 días y 28 días (por ejemplo, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 días). La actividad biológica de un agente de unión a IL-17 particular también puede evaluarse determinando su afinidad de unión a IL-17 o un epítipo del mismo. El término "afinidad" se refiere a la constante de equilibrio para la unión reversible de dos agentes y se expresa como la constante de disociación (KD).

La afinidad de un agente de unión a un ligando, tal como la afinidad de un anticuerpo para un epítipo, puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 100 nanomolar (nM) a aproximadamente 0,1 nM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 picomolar (pM), de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1 pM, o desde aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1 femtomolar (fM). En el contexto del método de la invención, el agente de unión a IL-17 se une a IL-17 con una KD inferior o igual a 1 nanomolar (por ejemplo, 0,9 nM, 0,8 nM, 0,7 nM, 0,6 nM, 0,5 nM, 0,4 nM, 0,3 nM, 0,2 nM, 0,1 nM, 0,05 nM, 0,025 nM, 0,01 nM, 0,001 nM, o un intervalo definido por cualquiera de dos de los valores anteriores), y preferiblemente menor o igual a 200 picomolar (por ejemplo, 190 pmol, 175 pmol, 150 pmol, 125 pmol, 110 pmol, 100 pmol, 90 pmol, 80 pmol, 75 pmol, 60 pmol, 50 pmol, 40 pmol, 30 pmol, 25 pmol, 20 pmol, 15 pmol, 10 pmol, 5 pmol, 1 pmol, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores). La afinidad de inmunoglobulina para un antígeno o epítipo de interés puede medirse usando cualquier ensayo reconocido en la técnica. Tales métodos incluyen, por ejemplo, separación de células activadas por fluorescencia (FACS), perlas separables (por ejemplo, perlas magnéticas), filtración de antígenos y/o ELISA (véase, por ejemplo, Janeway y otros (eds.), Immunobiology, 5ª Ed., Garland Publishing, Nueva York, NY, 2001).

El agente de unión a IL-17 de la invención puede administrarse solo o en combinación con otros fármacos (por ejemplo, como adyuvante). Por ejemplo, el agente de unión a IL-17 puede administrarse en combinación con agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por IL-17 descritas en la presente memoria. A este respecto, el agente de unión a IL-17 puede usarse en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) (por ejemplo, sales de oro, sulfasalazina, antimalarias, metotrexato, D-penicilamina, azatioprina, ácido micofenólico, ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, minociclina, leflunomida, y glucocorticoides), un inhibidor de calcineurina (por ejemplo, ciclosporina A o FK 506), un modulador de la recirculación de linfocitos (por ejemplo, FTY720 y análogos de FTY720), un inhibidor de mTOR (por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxiethyl)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573 o Tafa-93), una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras (por ejemplo, ABT-281, ASM981, etc.), corticosteroides, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato mofetil, 15-deoispergualina, o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivado de los mismos, anticuerpos monoclonales inmunosupresores (por ejemplo, anticuerpos monoclonales contra receptores de leucocitos tales como MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos), otros compuestos inmunomoduladores, inhibidores de la molécula de adhesión (por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4), un agente quimioterapéutico (por ejemplo, paclitaxel, gemcitabina, cisplatino, doxorubicina o 5-fluorouracilo), agentes anti-TNF (por ejemplo, anticuerpos monoclonales contra TNF tales como infliximab, adalimumab, CDP870 o construcciones receptoras a TNF-RI o TNF-RII, tales como ENBREL™ (Etanercept) o PEG-TNF-RI, bloqueadores de citocinas proinflamatorias, bloqueadores de IL-1 (por ejemplo, bloqueadores de KINERET™ (Anakinra) o trampa de IL-1, AAL160, ACZ 885 e IL-6), bloqueadores de quimioquinas (por ejemplo, inhibidores o activadores de proteasas), anticuerpos anti-IL-15, anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-CD20, AINEs y/o un agente anti-infeccioso.

Además de los usos terapéuticos, el agente de unión a IL-17 descrito en este documento puede usarse en aplicaciones de diagnóstico o de investigación. A este respecto, el agente de unión a IL-17 puede usarse en un método para diagnosticar una enfermedad o trastorno mediado por IL-17. Por ejemplo, la invención proporciona un método para diagnosticar una enfermedad mediada por IL-17 en un mamífero que comprende administrar el agente de unión a IL-17 a un mamífero sospechoso de tener una enfermedad mediada por IL-17, después de lo cual la

detección de IL-17 que se une a IL-17 es indicativo del mamífero que tiene una enfermedad mediada por IL-17. De una manera similar, el agente de unión a IL-17 puede usarse en un ensayo para monitorizar los niveles de IL-17 en un sujeto que se está probando para una enfermedad o trastorno asociado a IL-17. Las aplicaciones de investigación incluyen, por ejemplo, métodos que utilizan el agente de unión a IL-17 y un marcador para detectar IL-17 en una muestra, por ejemplo, en un fluido corporal humano o en un extracto de células o tejidos. El agente de unión a IL-17 se puede usar con o sin modificación, tal como marcaje covalente o no covalente con un resto detectable. Por ejemplo, el resto detectable puede ser un radioisótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S o ^{125}I), un compuesto fluorescente o quimioluminiscente (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína, rodamina o luciferina) o una enzima (por ejemplo fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, o peroxidasa de rábano picante). En el contexto de la invención puede emplearse cualquier método conocido en la técnica para conjugar por separado un agente de unión al antígeno (por ejemplo, un anticuerpo) a un resto detectable (véase, por ejemplo, Hunter et al, *Nature*, 144: 945 (1962), David y col., *Biochemistry*, 13: 1014 (1974), Pain et al, *J. Immunol. Meth.*, 40: 219 (1981); y Nygren, *J. Histochem. and Cytochem.*, 30: 407 (1982)).

Los niveles de IL-17 se pueden medir utilizando el agente de unión a IL-17 de la invención por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Tales métodos incluyen, por ejemplo, ELISA, radioinmunoensayo (RIA) y FACS. Los valores de expresión normales o estándar de IL-17 se pueden establecer usando cualquier técnica adecuada, por ejemplo, combinando una muestra que comprende o se sospecha que comprende un polipéptido de IL-17 con un anticuerpo específico de IL-17 en condiciones adecuadas para formar un complejo antígeno-anticuerpo. El anticuerpo está marcado directa o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del anticuerpo unido o no unido. Las sustancias detectables adecuadas incluyen diversas enzimas, grupos protésicos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes y materiales radiactivos (véase, por ejemplo, Zola, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, CRC Press, Inc. (1987)). La cantidad de polipéptido de IL-17 expresada en una muestra se compara entonces con los valores patrón.

El agente de unión a IL-17 puede proporcionarse en un kit, es decir, una combinación empaquetada de reactivos en cantidades predeterminadas con instrucciones para realizar un ensayo de diagnóstico. Si el agente de unión a IL-17 está marcado con una enzima, el kit incluye deseablemente sustratos y cofactores requeridos por la enzima (por ejemplo, un precursor de sustrato que proporciona un cromóforo o fluoróforo detectable). Además, se pueden incluir otros aditivos en el kit, tales como estabilizadores, tampones (por ejemplo, un tampón de bloqueo o tampón de lisis), y similares. Las cantidades relativas de los diversos reactivos se pueden variar para proporcionar concentraciones en solución de los reactivos que optimizan sustancialmente la sensibilidad del ensayo. Los reactivos pueden proporcionarse como polvos secos (típicamente liofilizados), incluyendo excipientes que al disolverse proporcionarán una solución de reactivo que tiene la concentración apropiada.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero, por supuesto, no deben ser interpretados como limitando de ningún modo su alcance.

EJEMPLO 1

Este ejemplo demuestra que un agente de unión a IL-17 de acuerdo con la invención puede bloquear la actividad de IL-17 humana in vivo.

La IL-17 humana (hIL-17) es capaz de unirse y estimular el receptor de IL-17 de ratón que conduce a la posterior liberación de quimioquina KC (CXCL1). Se realizaron experimentos de tiempo y dosis para identificar la dosis óptima de hIL-17 que dio como resultado la inducción máxima de KC de ratón in vivo. La IL-17 humana se administró subcutáneamente a ratones a 1, 3 y 10 $\mu\text{g}/\text{ratón}$. En varios puntos de tiempo después de la administración de hIL-17 (Figura 1), los ratones se sacrificaron y los niveles de KC se determinaron por ELISA usando un kit disponible comercialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante (KC Quantikine, R & D Systems, Minneapolis, MN). Estos experimentos indicaron que una dosis subcutánea de 10 $\mu\text{g}/\text{ratón}$ de IL-17 humana daba como resultado los niveles máximos de KC en suero de ratón dos horas después de la administración de la citoquina humana (Figura 1).

Un anticuerpo IgG1 de longitud completa que comprende un polipéptido de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 4 y un polipéptido de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 24 se administró por vía intravenosa a ratones a 1, 10 y 100 $\mu\text{g}/\text{ratón}$ dos horas antes de la inyección subcutánea de hIL-17. Dos horas después de la administración de IL-17 humana, los ratones se sacrificaron y los niveles de KC se determinaron por ELISA utilizando un kit comercialmente disponible. Se utilizó un anticuerpo igualado a isotipo (IgG1) como control negativo (NC). Como se muestra en la Figura 2, el anticuerpo que comprende SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 24 bloquea la capacidad de hIL-17 para estimular el receptor de IL-17 de ratón dependiente de la dosis. A la dosis de 100 $\mu\text{g}/\text{ratón}$, el anticuerpo disminuyó los niveles medios de KC en aproximadamente 75 a 80% en comparación con el vehículo y el anticuerpo NC, que no tuvo ningún efecto.

El resultado de este ejemplo demuestra que un anticuerpo específico de IL-17 que comprende SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 24 puede inhibir la actividad de IL-17 in vivo.

EJEMPLO 2

Este ejemplo demuestra que los polipéptidos de cadena pesada de inmunoglobulina (HC) y de cadena ligera (LC) descritos en la presente memoria pueden formar anticuerpos que se unen a IL-17 in vitro.

5 Se prepararon muestras de ADN que codificaban diversos polipéptidos de cadena pesada (HC) y de cadena ligera (LC) de inmunoglobulina como se describe en la presente memoria combinando lo siguiente: 20 µl de ADN maxiprep (compuesto de 0,2 µg de plásmido HC y 0,2 µg de LC), 9,8 µl de OPTIMEM™ Invitrogen, Carlsbad, CA), 1,2 µl de Reactivo de Transfección GENEJUICE™ (Novagen, Gibbstown, NJ) y 13,8 µl de OPTIMEM™ (precalentado). Después de una mezcla completa e incubación (a temperatura ambiente) de las preparaciones de ADN, se añadieron 35 µl de mezcla de reactivo/ADN a 5×10^4 células HEK293-cl8. 18 horas antes de la transfección, las células se sembraron en 150 µl de medio Freestyle por pocillo de un plato de microvaloración de 96 pocillos y se incubaron a 37°C en atmósfera humidificada al 8% de CO₂. Después de la transfección, las células se devolvieron a 37°C en CO₂ al 8%. Las combinaciones de secuencias de cadena pesada y cadena ligera que se ensayaron se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2

| Pocillo N° | SEQ ID NO de cadena pesada: | SEQ ID NO de cadena ligera: |
|------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | 30 | 29 |
| 2 | 1 | 29 |
| 3 | 2 | 29 |
| 4 | 4 | 29 |
| 5 | 6 | 29 |
| 6 | 7 | 29 |
| 7 | 9 | 29 |
| 8 | 30 | 24 |
| 9 | 1 | 24 |
| 10 | 2 | 24 |
| 11 | 4 | 24 |
| 12 | 6 | 24 |
| 13 | 7 | 24 |
| 14 | 9 | 24 |
| 15 | 30 | 25 |
| 16 | 4 | 25 |
| 17 | 6 | 25 |
| 18 | 30 | 27 |
| 19 | 4 | 27 |
| 20 | 6 | 27 |

15 Los sobrenadantes en placas de 96 pocillos se cosecharon 5-7 días después de la transfección. Antes de cargar en el BIACORE™ A100 y/o BIACORE™ 4000 (GE Healthcare, Buckinghamshire, Reino Unido), las placas se centrifugaron a 1500 rpm durante 5 minutos para eliminar las burbujas de aire. Los positivos, negativos, y los controles de los medios fueron añadidos a los pozos vacíos. Una IgG anti-Fc específica humana se acopló con amina a la superficie de Sensor Chip CM5 a dos densidades diferentes en dos puntos de una célula de flujo dada para 2 más de 2 análisis. Las IgG de interés se capturaron en ambas densidades. Se fluyeron dos concentraciones de antígeno (IL-17 humana) sobre cada anticuerpo a cada densidad (incluyendo un muestreo de "concentración cero") y se monitorizaron las interacciones de unión. La superficie se regeneró con 10 mM de glicina a pH 1,7 para eliminar el material que estaba unido al anticuerpo de captura. El conjunto de datos se analizó con el modo de

interacción 1:1 de Langelier con el transporte de masas. Los polipéptidos de cadena pesada y cadena ligera ensayados formaron anticuerpos que se unieron a la IL-17 humana (véase la Figura 3).

Los resultados de este ejemplo demuestran que un agente de unión a IL-17 que comprende los polipéptidos de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina descritos en la presente memoria puede unirse a IL-17 humana in vitro.

5 **EJEMPLO 3**

Este ejemplo demuestra que los polipéptidos de cadena pesada (HC) y de cadena ligera (LC) de inmunoglobulina descritos en la presente memoria pueden formar anticuerpos que se unen a IL-17 humana in vitro.

10 El orden de clasificación de la afinidad de unión para los siguientes anticuerpos anti-IL17a se determinó mediante un ensayo homogéneo de fluorescencia resuelta en el tiempo (HTRF): (a) un anticuerpo que comprende un polipéptido de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 55 y un polipéptido de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 24 ("APE508"), (b) un anticuerpo que comprende un polipéptido de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 78 y un polipéptido de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 24 ("APE755"), (c) un primer anticuerpo anti-IL17a de referencia (descrito en la publicación de solicitud de patente internacional n° WO 2006/013107), y (d) un segundo anticuerpo anti-IL17a de referencia (descrito en la Patente de Estados Unidos N° 7.838.738). En el ensayo, se marcó un antígeno de IL-17 (APE349 - SEQ ID NO: 82) unido a la proteína fluorescente wasabi (WFP) (véase, por ejemplo, Ai et al, BMC Biol, 6: 13 (2008)) con criptato activado con N-hidroxisuccinamida (Criptato Eu3+ -TBP-NHS) usando un Kit de Marcaje de Criptato HTRF® siguiendo el protocolo del fabricante (Cisbio US, Bedford, MA). Una versión biotilada del segundo anticuerpo de referencia se unió a estreptavidina-XL665 (Cisbio US, Bedford, MA) y posteriormente se mezcló con cada uno de los anticuerpos anti-IL17a mencionados anteriormente a diversas concentraciones. Los anticuerpos se incubaron entonces con el antígeno marcado durante una noche a temperatura ambiente. Al final del ensayo, la reacción se leyó en un ProxiPlate-384 Plus (Perkin Elmer, Waltham, MA) usando un lector de placas EnVision Multilabel (PerkinElmer, Waltham, MA). La unión del antígeno marcado y el anticuerpo de referencia se determinó como la relación de 665 nm a 620 nm. Las relaciones se representaron frente a las concentraciones de los anticuerpos ensayados, y se determinó la IC₅₀ para cada anticuerpo probado por ajuste de la curva inhibitoria usando el software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Los resultados de este ensayo demuestran que los anticuerpos APE755 y APE508 se unen al mismo epítipo en IL-17 como los anticuerpos anti-IL17a de referencia.

30 También se usó un ensayo de liberación de citoquinas usando células HT1080, células NIH 3T3 o células de fibroblastos sinoviales primarias de pacientes con artritis reumatoide (AR SFB) para demostrar que los polipéptidos de cadena pesada (HC) y de cadena ligera (LC) de inmunoglobulina descritos en la presente memoria pueden formar anticuerpos que se unen a la IL-17 humana. La liberación de IL-6 de células NIH3T3 y HT-1080 se cuantificó mediante ELISA. Las células se sembraron en una placa de ensayo de 96 pocillos a 1×10^4 células/pocillo y luego se trataron durante 24 horas con (i) Myc-IL-17a humana purificada (APE280, 52pM para células NIH3T3 o 200 pM para células HT1080), (ii) TNF α recombinante humana (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, 0,5 ng/ml, células NIH3T3 células solo) y (iii) los anticuerpos anti-IL17a descritos anteriormente a diversas concentraciones (todas en 100 μ l DMEM/10% FCS). Después del tratamiento, el sobrenadante de 10 μ l de cada pocillo se analizó por ELISA (eBioscience, Inc., San Diego, CA) para la cuantificación de IL-6 de ratón siguiendo el protocolo del fabricante. Los niveles de IL-6 se normalizaron con el control negativo, en el que no estaba presente ningún anticuerpo anti-IL-17a durante el tratamiento. Los niveles de IL-6 normalizados se representaron frente a la concentración de anticuerpos, y se determinó la CI₅₀ para cada anticuerpo por ajuste de la curva inhibitoria utilizando el software GraphPad Prism. Se estimó la liberación de IL-8 estimulada por IL-17a a partir de células HT-1080 como se describió anteriormente, excepto que se usaron Myc-IL-17a de 800 pM y 0,05 ng/ml de TNF α recombinante humano. La cuantificación de IL-8 se realizó usando un kit ELISA de BioLegend (San Diego, CA) siguiendo el protocolo del fabricante.

45 El anticuerpo APE755 inhibió la liberación de IL-6 de líneas celulares estimuladas con IL-17 humana con una potencia de 5 a 10 veces mayor que el primer anticuerpo anti-IL17a de referencia. El anticuerpo APE755 inhibió la liberación de IL-8 a partir de las líneas celulares estimuladas con IL-17 humana con una potencia 2 veces mayor que el primer anticuerpo anti-IL17a de referencia.

50 La liberación de IL-6 e IL-8 de células RA SFB se cuantificó mediante ELISA. Se sembraron células RA SFB en el paso 2-4 (Asterand, MI, aislado de la región enferma de la rodilla de una mujer caucásica de 63 años con artritis reumatoide) en una placa de ensayo de 96 pocillos a 5×10^3 células/pocillo. Después de un cultivo durante la noche, las células se trataron durante 24 horas con IL-17a humana (Humanzyme, IL, 200 pM) y varias concentraciones de uno de los siguientes anticuerpos anti-IL17a: (a) APE508, (b) APE755, (c) un primer anticuerpo de referencia anti-IL17a (descrito en la publicación de solicitud de patente internacional n° WO 2006/013107), (d) un segundo anticuerpo anti-IL17a de referencia (descrito en la Patente de Estados Unidos N° 7.838.738), y (e) un anticuerpo específico para el factor de crecimiento nervioso (NGF) ("APE409"), que sirvió como un control negativo (todos en 100 μ l de DMEM/F-12/10% FBS). Después del tratamiento, se sometieron 10 μ l o 20 μ l de sobrenadante de cada pocillo a ELISA de IL-6 humana (eBioscience, Inc., San Diego, CA) o IL-8 humana (BioLegend, San Diego, CA), respectivamente, siguiendo los protocolos del fabricante. Los niveles de IL-6 e IL-8 se normalizaron a los controles negativos (es decir, ningún anticuerpo anti-IL-17a presente durante el tratamiento). Los niveles normalizados se representaron como se ha descrito anteriormente.

60

El anticuerpo APE755 inhibió la liberación de IL-6 e IL-8 de fibroblastos sinoviales de RA primarios humanos estimulados con IL-17 con una potencia 5 veces superior a los anticuerpos anti-IL-17a de referencia (véase la figura 4).

5 Los resultados de este ejemplo demuestran que un agente de unión a IL-17 que comprende los polipéptidos de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina descritos en la presente memoria puede unirse a IL-17 humana in vitro.

EJEMPLO 4

Este ejemplo demuestra que los polipéptidos de cadena pesada de inmunoglobulina (HC) y de cadena ligera (LC) descritos en la presente memoria pueden formar anticuerpos que bloquean la actividad de IL-17 in vitro.

10 La inhibición de la unión de receptor-ligando por anticuerpos anti-IL17a se cuantificó mediante ELISA de competición. Se recubrió una placa de ensayo de 96 pocillos con myc-IL-17a 5nM (APE280) en 100 µl de tampón de recubrimiento (eBioscience, Inc., San Diego, CA). Se mezcló el receptor A de IL-17 1 nM biotinilado (IL-17RA) (R & D Systems, Inc., Minneápolis, MN) con varias concentraciones de los anticuerpos anti-IL17a descritos en el Ejemplo 3 (todos en 100 µl de tampón de bloqueo (EBioscience, Inc., San Diego, CA)), y se incubaron durante 24 horas en la
15 placa recubierta de IL-17A. La IL-17RA biotinilada capturada se cuantificó usando avidina-peroxidasa de rábano picante (HRP) siguiendo un protocolo ELISA estándar. Las señales se normalizaron con el control negativo, en el que no estaba presente ningún anticuerpo anti-IL17a para bloquear la unión. Las señales de unión receptor-ligando normalizadas se representaron frente a las concentraciones de los anticuerpos, y se determinó la CI_{50} para cada anticuerpo por ajuste de la curva inhibitoria utilizando el software GraphPad Prism. El anticuerpo APE755 era 40 veces más potente que el primer anticuerpo anti-IL-17a de referencia, y equivalente al segundo anticuerpo de
20 referencia anti-IL-17a, al bloquear la interacción IL-17/IL-17RA (Figura 5).

Los resultados de este ejemplo demuestran que un anticuerpo específico de IL-17 que comprende un polipéptido de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 78 y un polipéptido de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 24 puede inhibir la actividad de IL-17 in vitro.

EJEMPLO 5

25 Este ejemplo demuestra que los polipéptidos de cadena pesada (HC) y de cadena ligera (LC) de inmunoglobulina descritos en la presente memoria pueden formar anticuerpos que se unen a IL-17 humana in vitro.

Las afinidades de unión de diversos anticuerpos que comprenden los polipéptidos de la cadena pesada de la inmunoglobulina (HC) y de la cadena ligera (LC) descritos en este documento se evaluaron usando BIACORE™ y KINEXA®.

30 El BIACORE T100™ se usa para determinar la cinética y la afinidad de unión anticuerpo-antígeno. La tecnología se basa en la resonancia de plasmón de superficie (SPR), un fenómeno óptico que permite la detección de interacciones libres de marcadores en tiempo real dentro de una matriz de biosensor de dextrano. Por lo tanto, es adecuada para medir las constantes de velocidad de asociación (k_{on}), así como la disociación (k_{off}). Todos los reactivos y materiales se adquirieron de GE Healthcare (Buckinghamshire, Reino Unido). Los anticuerpos anti-IL17a se capturaron mediante un anticuerpo anti-Fc humano (GE Healthcare, número de catálogo BR-1008-39) que se
35 inmovilizó covalentemente en un chip sensor CM5 (GE Healthcare, número de catálogo BR-1005-30) usando la química de acoplamiento de amina. 3000 unidades de respuesta (RU) de anticuerpo de captura se unieron a la superficie de dextrano, y 30-50 RU de 500 ng/mL de anticuerpos anti-IL-17a fueron capturados posteriormente. Se utilizó tampón IX HBS-EP+ (de 0,01 M de HEPES, 0,15 M de NaCl, 3 mM de EDTA, 0,05% de Polisorbato, pH 7,6) para reconstituir el antígeno a diversas concentraciones (comenzando a 50 nM y utilizando diluciones en serie de
40 dos veces para cada concentración). Se inyectaron 210 µl de cada concentración de antígeno sobre el anticuerpo capturado a una velocidad de flujo de 30 µl/min, luego se dejó disociar durante 10 minutos. La superficie se regeneró con 60 µl de $MgCl_2$ 3 M después de cada ciclo para establecer la línea de base. Las constantes cinéticas de asociación y disociación (k_a y k_d) se evaluaron con un modelo de unión "1:1 con transporte de masa" en el Software de Evaluación BIACORE™ T100. El grado de unión para el ensayo BIACORE™ se midió como "++" (unión fuerte),
45 "+" (unión) o "+/-" (cerca del fondo). Los resultados del ensayo BIACORE™ se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3

| SEQ ID NO de Cadena Pesada | SEQ ID NO de Cadena Ligera | Nombre del Clon | Unión BIACORE™ 4000 +/- |
|----------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|
| 1 | 24 | 546/773 | + |
| 4 | 25 | 817/772 | + |
| 4 | 27 | 817/842 | + |
| 9 | 24 | 843/773 | + |

ES 2 633 145 T3

| SEQ ID NO de Cadena Pesada | SEQ ID NO de Cadena Ligera | Nombre del Clon | Unión BIACORE™ 4000 +/- |
|----------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|
| 8 | 24 | 846/773 | + |
| 10 | 25 | 847/772 | + |
| 10 | 27 | 847/842 | + |
| 12 | 25 | 878/772 | + |
| 12 | 27 | 878/842 | + |
| 13 | 25 | 887/772 | + |
| 13 | 26 | 887/841 | + |
| 13 | 27 | 887/842 | + |
| 14 | 24 | 1102/773 | + |
| 21 | 24 | 1103/773 | + |
| 33 | 24 | 1129/773 | + |
| 34 | 24 | 1134/773 | + |
| 32 | 24 | 1137/773 | + |
| 35 | 24 | 1139/773 | + |
| 17 | 24 | 1142/773 | + |
| 77 | 24 | 1143/773 | + |
| 76 | 24 | 1144/773 | + |
| 19 | 24 | 1146/773 | + |
| 15 | 24 | 1147/773 | + |
| 36 | 24 | 1153/773 | + |
| 84 | 24 | MP4-2 | + |
| 85 | 24 | MP4-4 | ++ |
| 86 | 24 | MP4-5 | ++ |
| 87 | 24 | MP4-6 | + |
| 88 | 24 | MP4-7 | + |
| 89 | 24 | MP4-8 | + |
| 90 | 24 | MP4-9 | + |
| 91 | 24 | MP4-10 | + |
| 92 | 24 | MP4-11 | + |
| 93 | 24 | MP4-14 | + |
| 94 | 24 | MP4-16 | + |
| 95 | 24 | MP4-17 | + |
| 96 | 24 | MP4-19 | +/- |
| 97 | 24 | MP4-20 | + |

ES 2 633 145 T3

| SEQ ID NO de Cadena Pesada | SEQ ID NO de Cadena Ligera | Nombre del Clon | Unión BIACORE™ 4000 +/- |
|----------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|
| 98 | 24 | MP4-21 | + |
| 99 | 24 | MP4-22 | + |
| 100 | 24 | MP4-23 | ++ |

5 Los anticuerpos optimizados a ≤ 100 pM también se caracterizaron usando un ensayo KINEXA® 3000 (Sapidyne Instruments, Boise, ID). La tecnología KINEXA® mide la molécula receptora no unida/libre en fase de solución. La medición de los eventos de unión en la fase de solución con microperlas para la superficie maximizada evita las limitaciones de transporte de masa y los efectos de movilidad inherentes a los métodos que miden la unión a una fase sólida. Para cada experimento, 50 μ g de IL-17a humana se acoplaron con amina a 50 mg de perlas UltraLink Biosupport (Thermo Scientific, Waltham, MA, catálogo N° 53110). Se incubó una concentración constante de anticuerpo (suficiente para producir 0,8 V - 1,2 V de señal) durante un periodo de tiempo suficiente para aproximarse o alcanzar el equilibrio (el tiempo de incubación varía para cada anticuerpo y depende de la afinidad) con el antígeno titulado en la muestra Tampón (IX PBS, pH 7,4, NaN₃ al 0,02%, BSA al 0,1%). La solución de anticuerpo-antígeno se hizo pasar entonces sobre las perlas acopladas al antígeno a una velocidad de 0,25 ml/min. El anticuerpo libre capturado por las perlas se detectó usando IgG anti-humano de burro AffiniPure conjugado con Cy5 (H + L) (Jackson ImmunoResearch, número de catálogo: 709-175-149). La K_d y/o ABC (concentración de unión activa) del anticuerpo se obtuvo a partir del análisis de regresión no lineal usando un modelo de unión homogénea de un solo sitio en el Software KINEXA® Pro. Con el fin de conseguir la medición más precisa para cada anticuerpo, cada "curva controlada por K_d" (en la que la concentración de anticuerpos es inferior a K_d) se combinó con la "curva controlada por el receptor" (donde la concentración de anticuerpos está muy por encima de K_d) en el análisis de la curva N. Los resultados del ensayo KINEXA® se exponen en la Tabla 4.

Tabla 4

| SEQ ID NO de Cadena Pesada | SEQ ID NO de Cadena Ligera | Nombre del Clon | Valores de KINEXA® promedio | | |
|----------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|---------|
| | | | K _a (1/Ms) | K _d (1/s) | KD |
| 2 | 24 | APE253-771/773 | no determinado (ND) | ND | ~60nM |
| 4 | 24 | APE265-817/773 | ND | ND | 322 pM |
| 12 | 24 | APE318-878/773 | ND | ND | 14,2 nM |
| 13 | 24 | APE319-887/773 | ND | ND | 6,1 nM |
| 10 | 24 | APE320-847/773 | ND | ND | 2,5 nM |
| 6 | 24 | APE321-844/773 | ND | ND | 9,4 nM |
| 48 | 24 | APE422-1141/773 | 3,60E+05 | 2,40E-05 | 67 pM |
| 37 | 24 | APE467-1138/773 | ND | ND | 374 pM |
| 20 | 24 | APE470-1150/773 | ND | ND | 6,9 nM |
| 64 | 24 | APE480-1261/773 | ND | ND | 1,2 nM |
| 67 | 24 | APE490-1263/773 | ND | ND | 948 pM |
| 53 | 24 | APE498-1330/773 | ND | ND | 126 pM |

ES 2 633 145 T3

| SEQ ID NO de Cadena Pesada | SEQ ID NO de Cadena Ligera | Nombre del Clon | Valores de KINEXA® promedio | | |
|----------------------------|----------------------------|------------------|-----------------------------|----------|--------|
| 56 | 24 | APE499-1332/773 | ND | ND | 92 pM |
| 55 | 24 | APE508-1266/773 | 4,18E+05 | 1,80E-05 | 43 pM |
| 42 | 24 | APE545-1346/773 | ND | ND | 270 pM |
| 55 | 81 | APE744-1266/1540 | ND | ND | 875 pM |
| 83 | 24 | APE860-1723/773 | ND | ND | 49 pM |
| 78 | 24 | APE755-1574/773 | 1,20E+06 | 5,90E-06 | 4,9 pM |
| 79 | 24 | APE857-1622/773 | ND | ND | 4,8 pM |

Los resultados de este ejemplo demuestran que un agente de unión a IL-17 que comprende los polipéptidos de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina descritos en la presente memoria puede unirse a IL-17 humana in vitro.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> NAPTYSBIO, INC.
 HORLICK, ROBERT A.
 KING, DAVID J.
 5 BOWERS, PETER M.
 DALTON, JENNIFER L.
 WU, BETTY F.
 ROBERTS, TRACI L.
 ZHANG, XUE
 10 ALTOBELL III, LAURENCE J.

<120> ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA IL-17

<130> 708661

15 <150> 61/370,978
 <151> 05-08-2010

<160> 100

20 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
 <211> 127
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1
 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
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

30 <210> 2
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 2

ES 2 633 145 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 His
20 25 30

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

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 3
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 3
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 Ser
20 25 30

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

Ala Asn Ile Lys His Asp Gly Ser Glu Lys His Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 4

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 4
 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 Asn His
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 5
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 5

ES 2 633 145 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 Asn Ser
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn His Asp Gly Ser Glu Lys His Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 6
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 6
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

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

Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 7

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 7
 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 Asn His
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 8
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 8

ES 2 633 145 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 Asn Ser
20 25 30

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

Ala Ser Ile Asn His Asp Gly Ser Glu Lys His Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 9
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 9
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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ser Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 10

ES 2 633 145 T3

<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 10
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 His
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

10 <210> 11
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 11

ES 2 633 145 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 Ser
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys His Asp Gly Ser Glu Lys His Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 12
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 12
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 Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Asn Ile Arg Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 13

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 13
 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 Asp Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Arg Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 14
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 14

ES 2 633 145 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

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

Ala Asn Ile Arg Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 15

<211> 127

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 15

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

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

Ala Ser Ile Arg Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15

<210> 16

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 16
 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 Asp Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Arg Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 17
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 17

ES 2 633 145 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Ser Ile Arg Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 18

<211> 127

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 18

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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Arg Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15

<210> 19

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 19
 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 Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Arg Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 20
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 20

ES 2 633 145 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 Asp Phe
20 25 30

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

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 21
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 21
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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Tyr Glu Ile Val Thr Asp Tyr His Val His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asn Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 22

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 22
 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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr His Asp Ile Val Thr Asp Ser Tyr Val His Ser Trp
 100 105 110

Tyr Phe Glu Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 23
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 23
 Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly
 1 5 10 15

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 20 25

20 <210> 24
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Sintético

<400> 24

ES 2 633 145 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

<210> 25
<211> 109
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 25

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

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

15 <210> 26
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>

ES 2 633 145 T3

<223> Sintético

<400> 26

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

5

<210> 27

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Sintético

<400> 27

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 Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys 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 Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

15

Lys Arg

<210> 28

ES 2 633 145 T3

<211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 28
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

10 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

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

15 <210> 29
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 29
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

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

20 <210> 30

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 30
 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 Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 31
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 31
 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 Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 2 633 145 T3

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 32
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 32
 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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 33
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Sintético

20

<400> 33

ES 2 633 145 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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 34
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintético

<400> 34
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

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

Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 35

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 35
 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 His
 20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 36
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 36

ES 2 633 145 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 His
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 37
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintético

<400> 37
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 His
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 38

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 38
 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 His
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 39
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 39

ES 2 633 145 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 His
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val 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 Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 40
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintético

<400> 40
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 His
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 41

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 41
 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 His
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
 50 55 60
 Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 42
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 42

ES 2 633 145 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 His
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 43
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 43
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 His
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Val Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 44

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 44
 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 Asn Ser His
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 45
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 45

ES 2 633 145 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 His
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Ser 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 Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 46
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 46
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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 47

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 47
 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 Asn His
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
 50 55 60
 Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 48
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 48

ES 2 633 145 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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 49
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintético

<400> 49
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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 50

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 50
 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 Asn His
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
 50 55 60
 Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Leu Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 51
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 51

ES 2 633 145 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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ser Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 52
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 52
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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 53

ES 2 633 145 T3

<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 53
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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

10 <210> 54
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 54

ES 2 633 145 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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Phe Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 55
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintético

<400> 55
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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 56

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 56
 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 Asn His
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 57
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 57

ES 2 633 145 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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 58
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 58
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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 59

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 59
 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 Asn His
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 60
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 60

ES 2 633 145 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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 61
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 61
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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 62

ES 2 633 145 T3

<211> 126
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 62
 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 Asn His
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Ile His Tyr Trp Tyr
 100 105 110
 Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 63
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 63

ES 2 633 145 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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 64
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 64
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 Asp Phe
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 65

ES 2 633 145 T3

<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 65
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 Asp Phe
20 25 30

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

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

10 <210> 66
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 66

ES 2 633 145 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 Asp Phe
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 67
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 67
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 Asp Phe
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 68

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 68
 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 Asp Phe
 20 25 30
 Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 69
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 69

ES 2 633 145 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 Asp Phe
20 25 30

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

Ala Ser Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 70
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintético

<400> 70
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 Asp Phe
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 71

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 71
 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 Asp Phe
 20 25 30
 Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
 50 55 60
 Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 72
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 72

ES 2 633 145 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 Asp Phe
20 25 30

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

Ala Ser Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 73

<211> 127

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 73

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Phe Glu Ile Val Thr Asn Tyr Phe Val His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Glu Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15

<210> 74

ES 2 633 145 T3

<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 74
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

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

Ala Ala Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

10 <210> 75
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 75

ES 2 633 145 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

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

Ala Ile Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 76
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 76
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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ser Ile Arg Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 77

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 77
 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 Asn His
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Arg Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110
 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10 <210> 78
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 78

ES 2 633 145 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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu
100 105 110

Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 79

<211> 135

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 79

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 Asn His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

ES 2 633 145 T3

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu
100 105 110

Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 80
<211> 109
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 80
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

15 <210> 81
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
20 <223> Sintético

<400> 81

ES 2 633 145 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro
 85 90 95

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

<210> 82
 <211> 422
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 82
 Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
 1 5 10 15

Ala His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp
 20 25 30

Leu Gly Gly Ser Gly Gly Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Thr Thr Met
 35 40 45

Gly Val Ile Lys Pro Asp Met Lys Ile Lys Leu Lys Met Glu Gly Asn
 50 55 60

Val Asn Gly His Ala Phe Val Ile Glu Gly Glu Gly Glu Gly Lys Pro
 65 70 75 80

ES 2 633 145 T3

Tyr Asp Gly Thr Asn Thr Ile Asn Leu Glu Val Lys Glu Gly Ala Pro
 85 90 95
 Leu Pro Phe Ser Tyr Asp Ile Leu Thr Thr Ala Phe Ser Tyr Gly Asn
 100 105 110
 Arg Ala Phe Thr Lys Tyr Pro Asp Asp Ile Pro Asn Tyr Phe Lys Gln
 115 120 125
 Ser Phe Pro Glu Gly Tyr Ser Trp Glu Arg Thr Met Thr Phe Glu Asp
 130 135 140
 Lys Gly Ile Val Lys Val Lys Ser Asp Ile Ser Met Glu Glu Asp Ser
 145 150 155 160
 Phe Ile Tyr Glu Ile His Leu Lys Gly Glu Asn Phe Pro Pro Asn Gly
 165 170 175
 Pro Val Met Gln Lys Glu Thr Thr Gly Trp Asp Ala Ser Thr Glu Arg
 180 185 190
 Met Tyr Val Arg Asp Gly Val Leu Lys Gly Asp Val Lys Met Lys Leu
 195 200 205
 Leu Leu Glu Gly Gly Gly His His Arg Val Asp Phe Lys Thr Ile Tyr
 210 215 220
 Arg Ala Lys Lys Ala Val Lys Leu Pro Asp Tyr His Phe Val Asp His
 225 230 235 240
 Arg Ile Glu Ile Leu Asn His Asp Lys Asp Tyr Asn Lys Val Thr Val
 245 250 255
 Tyr Glu Ile Ala Val Ala Arg Asn Ser Thr Asp Gly Met Asp Glu Leu
 260 265 270
 Tyr Lys Ala Gly Gly Ala Ser Gly Ala Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ala
 275 280 285
 Ser Gly Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu
 290 295 300
 Asp Lys Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn
 305 310 315 320
 Arg Asn Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg
 325 330 335

ES 2 633 145 T3

Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr
 340 345 350

Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn
 355 360 365

Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln
 370 375 380

Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe
 385 390 395 400

Arg Leu Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro
 405 410 415

Ile Val His His Val Ala
 420

<210> 83
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 83
 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 Asn Asn His
 20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
 50 55 60

Lys Val 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 Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

15

<210> 84
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20

<220>
 <223> Sintético

ES 2 633 145 T3

<400> 84

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

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

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 85

5 <211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Sintético

<400> 85

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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15

ES 2 633 145 T3

<210> 86
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

<400> 86
 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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Ala Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

10

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

15

<210> 87
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20

<220>
 <223> Sintético

<400> 87

ES 2 633 145 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

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 88
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 88
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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 89

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 89
 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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110

10 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 90
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

20 <400> 90

ES 2 633 145 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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 91

<211> 127

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 91

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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15

<210> 92

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 92
 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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110

10 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 93
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

20 <400> 93

ES 2 633 145 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

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

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 94

<211> 127

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 94

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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15

<210> 95

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 95
 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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110

10 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 96
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

20 <400> 96

ES 2 633 145 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

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

Ala Ala Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 97
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 97
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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 98

ES 2 633 145 T3

<211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 98
 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 Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
 100 105 110

10 Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 99
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

20 <400> 99

ES 2 633 145 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 Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 100
<211> 127
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 100
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

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

Ala Ala Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly 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 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15

REIVINDICACIONES

1. Un agente de unión a IL-17 aislado que comprende ambos de los siguientes:
 - (a) un polipéptido de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la SEQ ID NO: 78 y
 - (b) un polipéptido de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la SEQ ID NO: 24.
- 5 2. El agente de unión a IL-17 aislado de la reivindicación 1, que es un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
3. El agente de unión a IL-17 aislado de la reivindicación 2, que es un anticuerpo humano, un anticuerpo no humano, o un anticuerpo quimérico.
- 10 4. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el agente de unión a IL-17 aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
5. Una composición que comprende el agente de unión a IL-17 aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o el vector de la reivindicación 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. La composición de la reivindicación 5 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por IL-17 en un mamífero.
- 15 7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la enfermedad mediada por IL-17 se selecciona del grupo que consiste en inflamación de las vías respiratorias, asma, artritis reumatoide (AR), osteoartritis, osteoporosis, erosión ósea, abscesos y adhesiones intraperitoneales, enfermedad inflamatoria del intestino (EII), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, asma alérgica, alopecia areata, píceca celíaca, enfermedad de Chagas, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto (por ejemplo, renal), artritis psoriática, uveítis, enfermedad de Behcet, ciertos tipos de cáncer, angiogénesis, aterosclerosis, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico, septicemia, choque séptico o endotóxico, respuesta a la exposición a alérgenos, gastritis asociada a *Helicobacter pylori*, asma bronquial, espondilitis anquilosante, nefritis lúpica, psoriasis, isquemia, esclerosis sistémica y accidente cerebrovascular.
- 20 8. La composición para uso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en la que el agente de unión a IL-17 (a) tiene una semivida en el mamífero entre 5 y 28 días, (b) se une a IL-17 con una KD menor o igual a 1 nanomolar y/o (c) se une a IL-17 con una KD menor o igual a 200 picomolar.
- 25

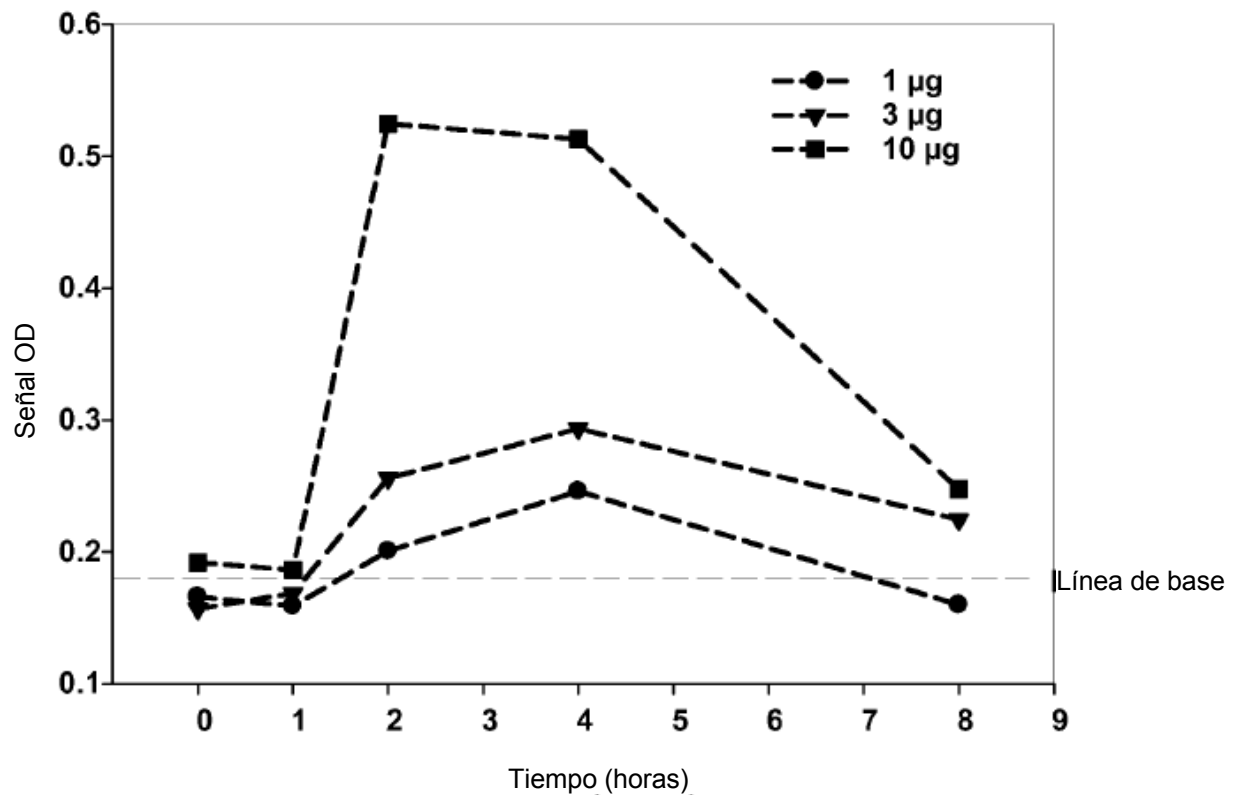


FIG. 1

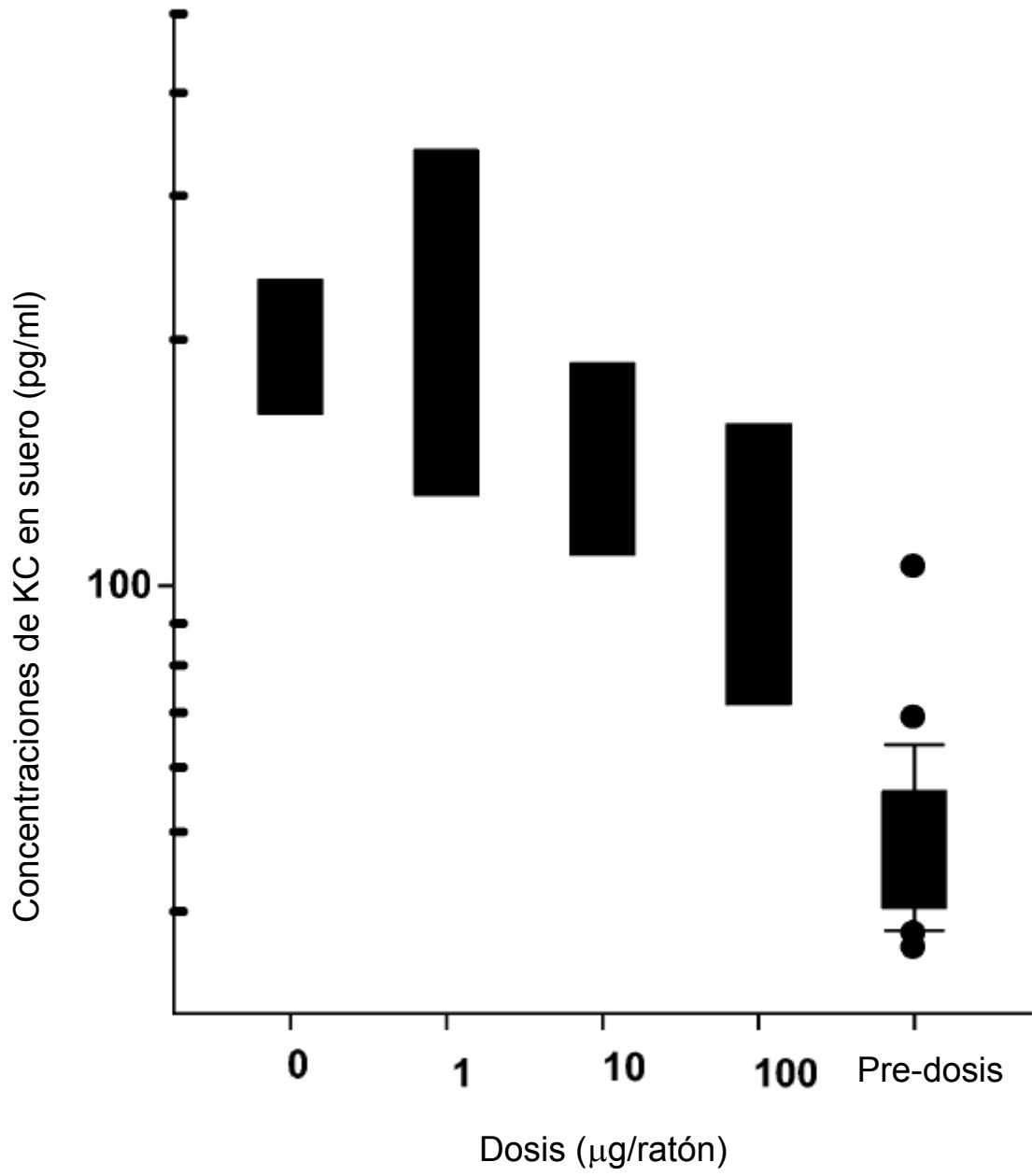


FIG. 2

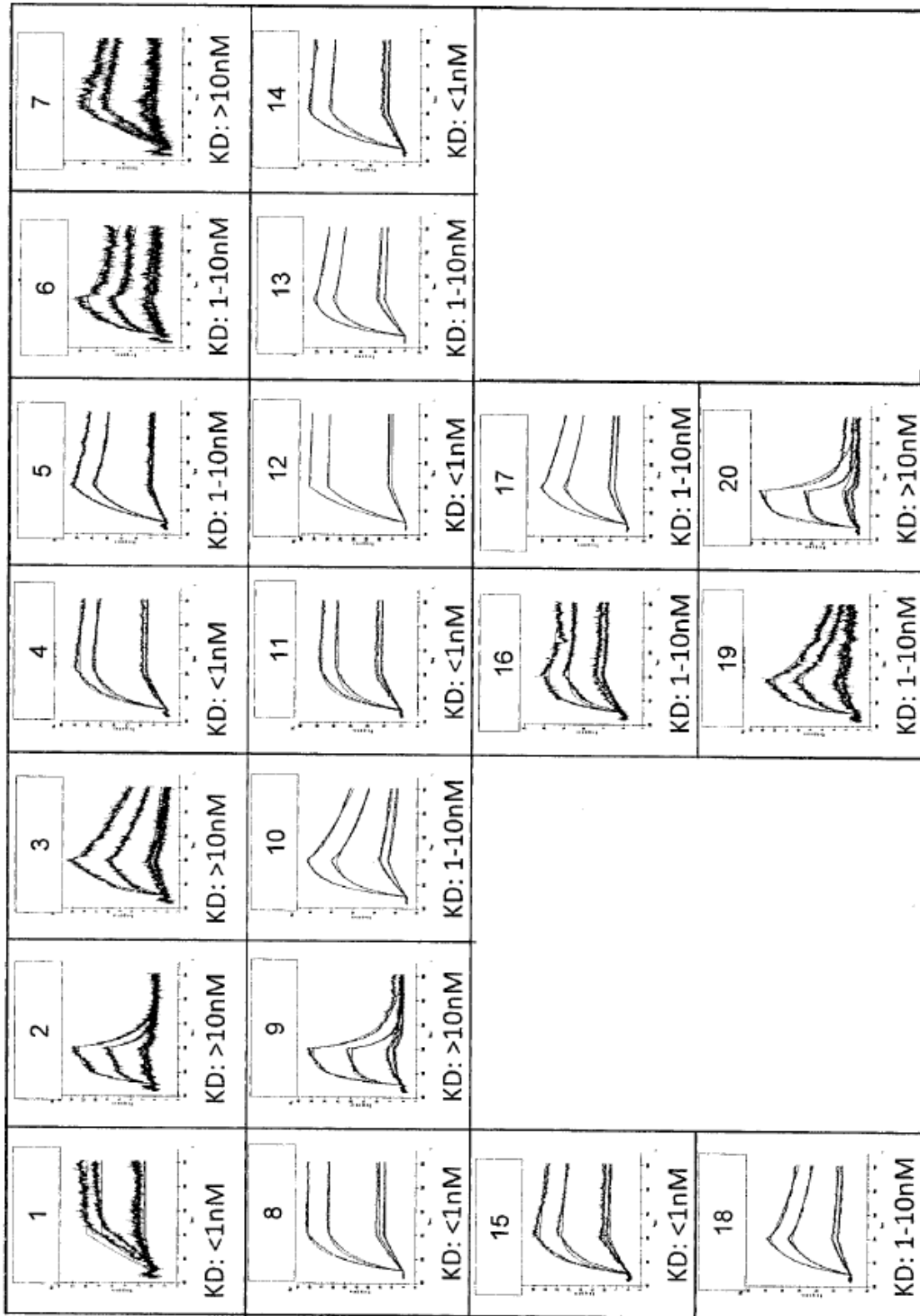
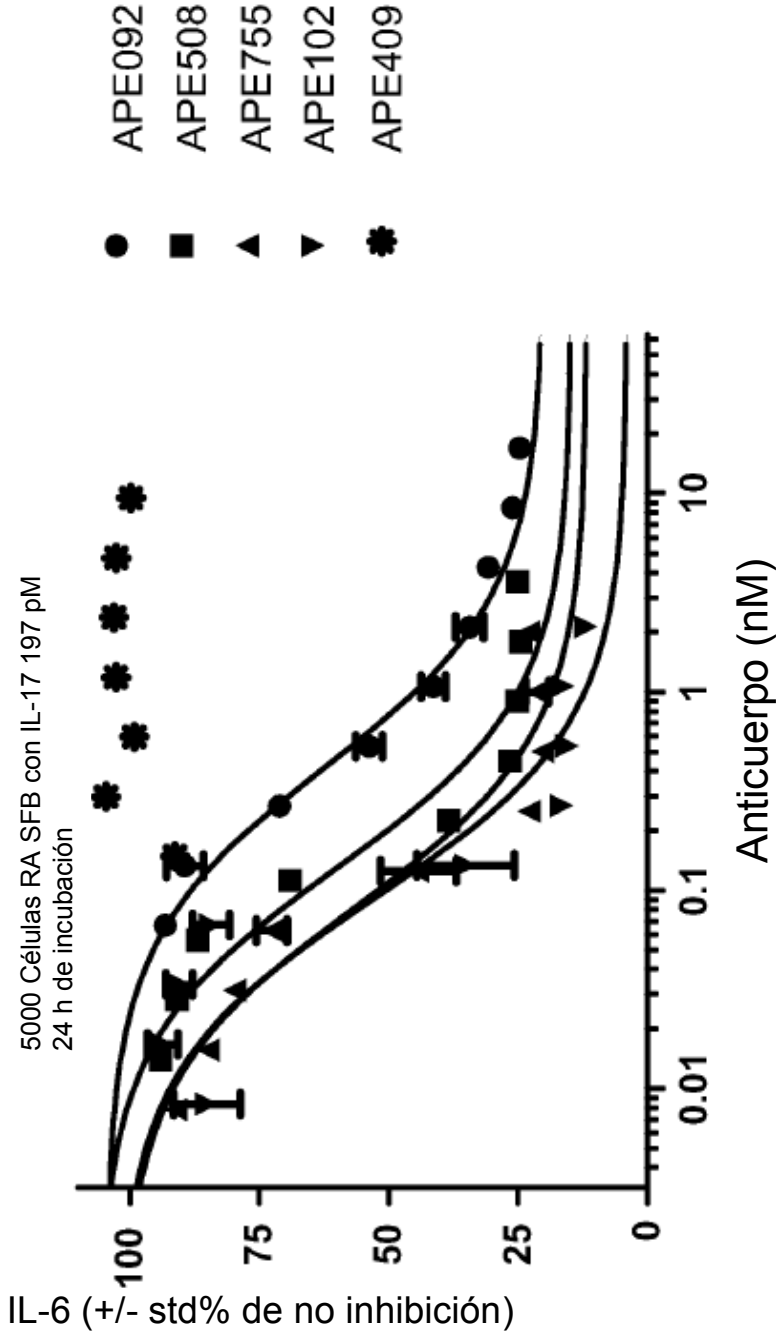


FIG. 3

Liberación de IL-6 de RA SFB, 201110629

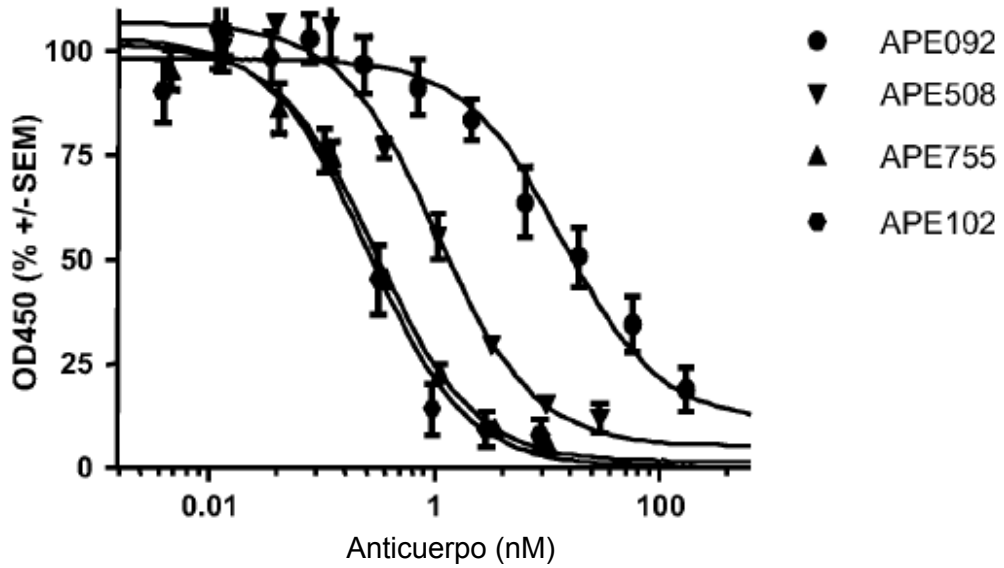


| | | | | | |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | AIN457 | APE508 | APE755 | APE102 | APE409 |
| IC50 (nM) | 0.42 | 0.13 | 0.081 | 0.09 | No Inh |

FIG. 4

Bloqueo ligando-receptor 20110510/18

Competición con IL-17RA 2,1 nM, incubación de una noche



| | APE092 | APE508 | APE755 | APE102 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|
| IC50 (nM) | 13.7 | 1.6 | 0.34 | 0.26 |

FIG. 5