

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 368**

51 Int. Cl.:

C07K 16/24 (2006.01)

G01N 33/577 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2011 PCT/EP2011/067947**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO12049278**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2011 E 11769881 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2627673**

54 Título: **Terapias para mejorar la función pulmonar**

30 Prioridad:

18.07.2011 US 201161508723 P
15.10.2010 US 393677 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2017

73 Titular/es:

MEDIMMUNE LIMITED (100.0%)
Milstein Building Granta Park
Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, GB

72 Inventor/es:

FAGGIONI, RAFFAELLA;
MAY, RICHARD;
KELL, CHRIS;
MOLFINO, NESTOR y
ROSKOS, LORIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 645 368 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

Terapias para mejorar la función pulmonar

Campo de la invención

5 La invención se refiere al uso de un antagonista de IL-13, en particular un anticuerpo de IL-13, para mejorar, mantener o reducir la tasa de disminución de la función pulmonar, tal como se evalúa mediante un método espirométrico. La invención además se refiere al uso de un antagonista de IL-13 para el tratamiento del asma en un sujeto con IL-13 detectable en esputo. La invención se refiere además a un método para identificación de un sujeto con asma con probabilidad de beneficiarse del tratamiento con un antagonista de IL-13, teniendo dicho sujeto IL-13 detectable en esputo.

10 Antecedentes de la invención

Los trastornos respiratorios, tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la fibrosis pulmonar idiopática, están asociados con una disminución de la función pulmonar. Esta alteración de la función pulmonar puede medirse mediante espirometría. La medición de la función pulmonar proporciona una evaluación de la gravedad de la limitación de las vías respiratorias, su reversibilidad y su variabilidad en enfermedades tales como asma, EPOC, FPI y bronquiectasia. Son importantes mediciones de la función pulmonar en estas enfermedades el VEF₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), es decir, el volumen de aire que puede ser exhalado en un segundo después de respirar hondo, y CVF (capacidad vital forzada).

El asma es un trastorno crónico de las vías respiratorias que se caracteriza por una obstrucción variable y reversible de las vías respiratorias, inflamación de las vías respiratorias, producción excesiva de moco e hiperreactividad de las vías respiratorias (HVR) que produce episodios de sibilancia, falta de aire, pecho apretado y tos. Puede ocurrir una remodelación y formación de cicatrices patológica y progresiva de las vías respiratorias en el asma persistente que resultan en una obstrucción parcialmente reversible o irreversible de las vías respiratorias.

La hiperreactividad de las vías respiratorias (HVR) es la constricción exagerada de las vías respiratorias ante estímulos no específicos tales como aire frío. Se cree que tanto la HVR como la superproducción de moco son responsables de la obstrucción variable de las vías respiratorias que conduce a la dificultad para respirar característica de los ataques de asma (exacerbaciones) y que es responsable de la mortalidad asociada con esta disminución (aproximadamente 2000 muertes/año en el Reino Unido).

Los lineamientos actuales de la Sociedad Torácica Británica (BTS) y la Iniciativa Global para el Asma (GINA) sugieren un abordaje paso a paso del tratamiento del asma. La mayoría de los pacientes con asma tienen una enfermedad leve a moderada que es controlada actualmente por terapias de "estándar de atención": corticosteroides inhalados combinados con agonistas del adrenoceptor β_2 o inhibidores de leucotrieno. Sin embargo, los pacientes pueden no cumplir con el régimen de tratamiento, lo que reduce la efectividad del tratamiento. En una enfermedad más grave, puede ser necesario un tratamiento a largo plazo con corticosteroides orales, pero está asociado con efectos secundarios tales como la osteoporosis, la diabetes y la candidiasis oral.

35 A pesar de que las terapias convencionales alivian la enfermedad leve a moderada en muchos pacientes, en un subconjunto de pacientes asmáticos (aproximadamente 25% de la población moderada a grave), el asma continúa siendo poco controlado en términos de los síntomas en desarrollo, las exacerbaciones frecuentes, la obstrucción persistente y variable de las vías respiratorias y la necesidad frecuente de agonistas de β_2 , a pesar de un tratamiento adecuado. Esto resulta en un impacto considerable en la calidad de vida, en un uso desproporcionado de los recursos de atención médica y en efectos adversos del uso regular de esteroides sistémicos. La hospitalización de estos pacientes, que representan aproximadamente 6% de la población con asma del Reino Unido, como resultado de exacerbaciones severas, representa la mayor parte del alto gasto económico del asma para las autoridades sanitarias. De esta forma, existe una clara necesidad de nuevos tratamientos para el asma, particularmente en sujetos con enfermedad asmática más grave, quienes a menudo obtienen un beneficio limitado de las dosis más altas de corticoides inhalados u orales recomendados por los lineamientos para el asma. Asimismo, existe una necesidad de tratamientos nuevos para niños con asma, dado que el tratamiento con altas dosis de corticosteroides está asociado con tasas más bajas de crecimiento.

Se cree que la patología del asma es causada por una inflamación constante mediada por linfocitos Th2 que resulta de respuestas inapropiadas del sistema inmune a antígenos inofensivos. La interleuquina-13 (IL-13) ha surgido como una citocina Th2 pleiotrópica clave que contribuye al desarrollo y mantenimiento de todos los aspectos del fenotipo del asma. La interleuquina humana (IL) -13 es una proteína de 114 aminoácidos con una masa molecular sin modificar de aproximadamente 12 kDa. La IL-13 está más relacionada con la IL-4, con la que comparte 30% de identidad de secuencia a nivel de los aminoácidos. La IL-13 comparte componentes de receptores y muchas propiedades biológicas con la interleuquina 4 (IL-4). Los receptores de IL-13 (heterodímeros de IL-13R α 1 e IL-4R α) se expresan en los subconjuntos de leucocitos (eosinófilos, neutrófilos, células B, células NKT) y células estructurales (células epiteliales, fibroblastos, músculo liso) consideradas relevantes en el asma. La acción de la IL-13 en estas células es estimular los procesos que promueven la hiperreactividad de las vías respiratorias, la

inflamación y los cambios subyacentes en las vías respiratorias, incluida fibrosis e hipersecreción de moco, que son características fundamentales del asma (Hershey, 2003).

5 Los niveles de ARNm de IL-13 o de proteínas son elevados en biopsias bronquiales, esputo y fluido BAL de asmáticos en comparación con sujetos testigo (Humbert et al., 1997; Kotsimbos et al., 1996; Komai-Koma et al., 2001; Naseer et al., 1997) y más elevados en muestras BAL de asmáticos desafiados con alérgenos (Huang et al., 1995; Kroegel et al., 1996). La expresión de la proteína IL-13 en el pulmón también se correlaciona con la gravedad y el control del asma. Los asmáticos leves sin tratamiento previo con esteroides tienen IL-13 regulada hacia arriba en el esputo en comparación con los individuos "normales", al igual que los asmáticos graves que tienen un bajo control a pesar del estándar de cuidado que incluye corticosteroides orales; no se ha informado que los asmáticos moderados (bien controlados mediante corticosteroides inhalados) tengan una expresión de IL-13 regulada hacia arriba (Saha et al., 2008).

15 Los polimorfismos genéticos en la vía de IL-13 también están asociados con la atopía y el asma; se ha asociado la Q130R de IL-13 con el asma, la atopía y un aumento de IgE en suero (Heinzmann et al., 2000; Liu et al., 2000; Kauppi et al., 2001) que activa el receptor de IL-13 de señalización (Ra1) y las funciones corriente abajo de forma más eficiente, uniéndose al mismo tiempo al receptor señuelo (Ra2) de manera menos eficiente que la IL-13 tipo salvaje (Vladich et al., 2005). Se han observado polimorfismos similares asociados con el riesgo de atopía y asma en el promotor de IL-13 (Howard et al., 2001 y van der Pouw Kraan et al., 1999), IL4Ra (Howard et al., 2002) y en la molécula de señalización clave corriente abajo del receptor de IL-13 - STAT6 (Tamura et al., 2003). La variante de IL-13 (Q130R) y los anticuerpos contra esta variante se describen en el documento WO 01/62933.

20 Los datos de modelos animales que imitan los aspectos del asma humano respaldan la hipótesis de que la IL 3 es un mediador clave en el desarrollo y mantenimiento del fenotipo del asma. La administración de IL-13 recombinante a las vías respiratorias a ratones sin tratamiento con alérgenos resulta en HVR, inflamación de las vías respiratorias y producción de moco (Wills-Karp et al., 1998; Grunig et al., 1998; Venkayya et al., 2002). Se observan patologías similares en ratones transgénicos en los cuales la IL-13 se sobreexpresa de forma selectiva en el pulmón, aunque una exposición a largo plazo a la IL-13 también resulta en fibrosis (Zhu et al., 1999). El mismo fenotipo 'asmático' ocurre luego del desafío con alérgenos en ratones sensibilizados y también se asocia con IL-13. Se ha observado que IL-13Ra2 soluble, un potente neutralizador de la IL-13, inhibe la HVR, la hipersecreción de moco y la inflamación pulmonar (Wills-Karp et al., 1998; Grunig et al., 1998). Estudios de desafío con antígenos segmentales de NHP también han demostrado un efecto antiinflamatorio para un anticuerpo neutralizador de IL-13 (Bree et al., 2007).

30 Debido a la variedad de células implicadas en el asma sobre las cuales se sabe que la IL-13 actúa, y las funciones patogénicas atribuidas a esta interleuquina, puede esperarse un rol importante para la IL-13 en el asma. Junto con las pruebas de una relación entre la expresión de IL-13 y la gravedad de la enfermedad en pacientes (Saha et al., 2008), la neutralización de la IL-13 constituye un abordaje confiable del tratamiento del asma.

35 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluye poblaciones de pacientes con grados variados de bronquitis, enfermedad de vías respiratorias pequeñas y enfisema, y se caracteriza por una disminución de la función pulmonar irreversible progresiva que no responde bien a las terapias actuales para el asma. La incidencia de la EPOC ha aumentado notoriamente en los últimos años hasta convertirse en la cuarta causa principal de muerte en el mundo (Organización Mundial de la Salud). Por lo tanto, la EPOC constituye una gran necesidad médica que no ha sido satisfecha. Las causas subyacentes de la EPOC siguen sin comprenderse. Se ha propuesto que hay una susceptibilidad común a la EPOC y el asma y, por lo tanto, que mecanismos similares pueden contribuir a la patogénesis de ambos trastornos.

40 Se ha demostrado que la sobreexpresión de IL-13 en el pulmón de ratón provoca enfisema, producción elevada de moco e inflamación, lo que refleja aspectos de la EPOC humana. Asimismo, se ha demostrado que la HVR, una respuesta dependiente de IL-13 en modelos de murinos de inflamación alérgica, es predictiva de la disminución de la función pulmonar en fumadores. También se ha establecido un vínculo entre un polimorfismo del promotor de IL-13 y la susceptibilidad a desarrollar EPOC.

45 Los signos son, por lo tanto, que la IL-13 juega un papel importante en la patogénesis de la EPOC, particularmente en pacientes con características similares al asma, incluida HVR y eosinofilia. Se ha demostrado que los niveles de ARNm de IL-13 son más altos en muestras de tejidos de autopsias de sujetos con antecedentes de EPOC cuando se comparan con las muestras de pulmón de sujetos sin enfermedad pulmonar reportada. En otro estudio, se demostraron niveles elevados de IL-13 mediante inmunohistoquímica en secciones de pulmón periféricas de pacientes con EPOC.

50 Se ha asociado a la IL-13 con otras afecciones fibróticas. Se han medido niveles más altos de IL-13 en suero de pacientes con esclerosis sistémica y en muestras BAL de pacientes afectados con otras formas de fibrosis pulmonar. Por lo tanto, se ha informado que la sobreexpresión de IL-13 en el pulmón de ratón resulta en una fibrosis pronunciada. El aporte de la IL-13 a la fibrosis en tejidos que no son de pulmón se ha estudiado de forma exhaustiva en un modelo de ratón de fibrosis de hígado inducida por parásitos.

5 El tralokinumab (un anticuerpo monoclonal de IgG4) es un anticuerpo neutralizador de IL-13 específico y muy potente, con una afinidad de 165pM para IL-13 humana, que neutraliza la IL-13 humana y de cynomolgus con una potencia casi equivalente, pero no neutraliza la IL-13 de ratón ni la citoquina más homóloga a IL-13, la IL-4. CAT-354 también neutraliza la variante de IL-13, Q130R, que se ha asociado con la atopía y el asma, así como la IL-13 humana endógena (glicosilada de mamífero). El tralokinumab (BAK502G9) se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 2005/007699.

Blease (2008) describe el bloqueo de IL-13 para el tratamiento de la inflamación pulmonar y remodelación de las vías respiratorias.

10 Los documentos WO 2006/055638, WO 2007/080174 y GB 2403952 describen diferentes anticuerpos anti-IL-13 para el tratamiento de diversos trastornos pulmonares.

Singh et al. (2010) describen un estudio en fase 1 del anticuerpo anti-IL-13, CAT-354, en sujetos con asma.

Un estudio multicéntrico en fase 2a, aleatorizado, con ocultación doble, controlado con placebo, con grupos en paralelo, número NCT00873860 (2010.08.24, p. 1-5), pretendía evaluar la eficacia y la seguridad de CAT-354 sobre el control del asma en adultos (disponible en el sitio web clinical trials.gov).

15 Es un objeto de la invención proporcionar antagonistas de IL-13, en particular anticuerpos anti-IL-13 tales como tralokinumab, o fragmentos neutralizadores de IL-13 de los mismos, para la mejora, el mantenimiento o la reducción de la disminución de la función pulmonar, en particular tal como se evalúa mediante VEF₁, o CVF, en sujetos con función pulmonar alterada, que puede ser debido a asma, EPOC o fibrosis pulmonar. La invención también tiene por objeto proporcionar un antagonista de IL-13 para el tratamiento del asma en un sujeto, en donde dicho sujeto tiene
20 IL-13 de las vías respiratorias regulada hacia arriba, por ejemplo, en base a IL-13 detectable en esputo. La invención también tiene por objeto proporcionar un método para identificar un sujeto con asma con probabilidad de beneficiarse del tratamiento con un antagonista de IL-13, en donde dicho sujeto tiene IL-13 de las vías respiratorias regulada hacia arriba, por ejemplo, en base a IL-13 detectable en esputo.

Declaración de invención

25 La invención proporciona un antagonista de IL-13 para su uso en la mejora de la función pulmonar en un sujeto con función pulmonar alterada.

Un objeto de la invención es un antagonista de IL-13 para su uso en la mejora de la función pulmonar en un sujeto con función pulmonar alterada, en el que el antagonista de IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

30 (a) un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, que comprende un dominio VH que comprende la HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y un dominio VL que comprende la LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que la HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, la HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, la HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y la LCDR3 tiene la
35 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;

(b) un anticuerpo anti-IL-13 humana, o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, que comprende un dominio VH que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y un dominio VL que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; y

40 (c) un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, de acuerdo con (a) o (b), que adicionalmente comprende un dominio constante de IgG4 humana;

45 en el que la mejora de la función pulmonar es una mejora en la puntuación del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) de entre 5 % y 18 % con respecto a una medición de referencia de FEV1 tomada antes de la administración del anticuerpo anti-IL-13 humana o de un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, y en el que el anticuerpo anti-IL-13 o fragmento de unión a IL-13 del mismo, se administra por vía subcutánea a una dosis de entre 100 y 600 mg.

50 También se proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con la invención, en el que dicho antagonista se selecciona del grupo que consiste en: una molécula de inmunoglobulina, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo con injerto de CDR, un anticuerpo humanizado, un Fab, un Fab', un F(ab')₂, un Fv, un Fv enlazado a disulfuro, un scFv, un anticuerpo de dominio único, un diacuerpo, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo específico dual y un anticuerpo biespecífico.

También se proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con la invención, en el que el sujeto tiene función pulmonar alterada asociada con asma, EPOC o fibrosis pulmonar idiopática.

En el presente documento se proporciona el antagonista de IL-13 para uso de acuerdo con la invención, en el que el sujeto tiene función pulmonar alterada asociada con asma seleccionada de asma atópica, asma no atópica, asma

moderada a grave, asma moderada a grave no controlada por corticoesteroides inhalados u orales y asma con una puntuación GINA de 5, 4, 3, 2 o 1.

5 La invención también proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con la invención, en el que el sujeto tiene función pulmonar alterada asociada con asma y se está sometiendo a terapia concomitante con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un corticoesteroide inhalado, un antagonista beta2 de larga acción (LABA), teofilina, un antagonista de leucotrienos y un corticoesteroide oral.

También se proporciona el antagonista de IL-13 para uso de acuerdo con la invención, en el que el anticuerpo anti-IL-13 o fragmento de unión a IL-13 del mismo, se administra por vía subcutánea a una dosis seleccionada del grupo que consiste en 150, 300 y 600 mg.

10 También se proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con la invención, en el que el anticuerpo anti-IL-13 o fragmento de unión a IL-13 del mismo, se administra a una frecuencia seleccionada de cada 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 semanas.

15 En el presente documento se proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con la invención, en el que una mejora en la función pulmonar en sujetos con asma puede detectarse 15 días después de iniciarse el tratamiento.

Una realización de la invención proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con la invención, en el que una mejora en la función pulmonar en sujetos con asma puede detectarse al menos 12 semanas después de finalizar el tratamiento.

20 En el presente documento también se proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes de la invención, en el que el anticuerpo anti-IL-13 o fragmento de unión a IL-13 del mismo, se administra por administración subcutánea a una dosis de 300 mg y a intervalos de dosificación de 2 o 4 semanas.

25 La invención también proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes de la invención, en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de entre 8 % y 16 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración por vía subcutánea del anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, a intervalos de dos o cuatro semanas.

30 En el presente documento también se proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes de la invención, en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de entre 12 % y 18 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración del anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo.

35 En el presente documento se proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes de la invención, en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de 8 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración por vía subcutánea de 150 mg del anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, a intervalos de dos semanas; o

en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de 13,3 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración por vía subcutánea de 300 mg del anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, a intervalos de dos semanas ; o

40 en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de 15,2 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración por vía subcutánea de 600 mg del anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, a intervalos de dos semanas.

45 En el presente documento se proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes de la invención, en el que el antagonista de IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, que comprende un dominio VH que comprende la HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y un dominio VL que comprende la LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que la HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, la HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, la HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, y la LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

50 En el presente documento también se proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes de la invención, en el que el antagonista de IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, que comprende un dominio VH que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y un dominio VL que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

En el presente documento también se proporciona el antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes de la invención, en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de entre 5 % y 12 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración del anticuerpo anti-IL-13 humana o de un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo.

5 En la presente se divulga un método para tratar a un sujeto con función pulmonar alterada, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto un antagonista de IL-13 en una cantidad suficiente para mejorar, mantener o reducir la tasa de disminución de la función pulmonar.

10 En la presente se divulga el uso de un antagonista de IL-13 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la función pulmonar alterada para mejorar, mantener o reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un sujeto que lo necesita.

En la presente se divulga un método para mejorar, mantener o reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un sujeto con función pulmonar alterada, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto un antagonista de IL-13.

15 Adicionalmente, en la presente se divulga una composición para el tratamiento de la función pulmonar alterada para mejorar, mantener o reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un sujeto con función pulmonar alterada, comprendiendo dicha composición un antagonista de IL-13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona un antagonista de IL-13 para el uso en el tratamiento del asma en un sujeto, en donde dicho sujeto tiene IL-13 de las vías respiratorias regulada hacia arriba, por ejemplo, en base a IL-13 detectable en esputo.

20 En la presente se divulga un método para tratar el asma en un sujeto, en donde dicho sujeto tiene IL-13 detectable en esputo, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto un antagonista de IL-13 en una cantidad suficiente para mejorar los síntomas del asma.

Se divulga el uso de un antagonista de IL-13 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma en un sujeto, en donde dicho sujeto tiene IL-13 detectable en esputo.

25 En la presente se divulga también un método para la identificación de un sujeto con asma con probabilidad de beneficiarse del tratamiento con un antagonista de IL-13, comprendiendo dicho método evaluar la presencia de IL-13 en una muestra de esputo de dicho sujeto, en donde un sujeto con IL-13 detectable en esputo tiene probabilidad de beneficiarse del tratamiento con un antagonista de IL-13.

30 Una respuesta beneficiosa al tratamiento del asma puede evaluarse mediante consideración de los síntomas del asma, por ejemplo, mediante un método de ACQ, tal como ACQ-6, y/o mediante evaluaciones espirométricas, tal como se describe en la presente. Los sujetos que se benefician del tratamiento con un antagonista de IL-13 experimentan una mejora de sus síntomas de asma. Tal como se describe en la presente, los sujetos con asma que tenían IL-13 detectable en su esputo experimentaron una mejora de los síntomas del asma después del tratamiento con un antagonista de IL-13. Los métodos de tratamiento y usos descritos en la presente pueden comprender una
35 etapa, que se realiza antes del tratamiento de un sujeto con un antagonista de IL-13, en la cual se evalúa una muestra de esputo del sujeto en búsqueda de la presencia de IL-13. Los inventores han encontrado que la presencia de IL-13 en el esputo define una subconjunto de asmáticos en los cuales la terapia con antagonistas de IL-13 es particularmente ventajosa, tal como se describe en la presente.

40 En la presente se divulga una composición para el tratamiento del asma en un sujeto, en donde dicho sujeto tiene IL-13 detectable en esputo, comprendiendo dicha composición un antagonista de IL-13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 De esta forma, las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente, y para su uso de acuerdo con la presente invención, pueden comprender, además de ingrediente activo, un excipiente, un portador, una solución amortiguadora, un estabilizador u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica. Dichos materiales deberían ser no tóxicos y no deberían interferir en la eficacia del ingrediente activo. La naturaleza precisa del portador u otro material dependería de la vía de administración, que puede ser oral o por inyección, por ejemplo, intravenosa. Para inyección, el ingrediente activo estará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable que está libre de pirógenos y tiene pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Pueden incluirse conservantes, estabilizadores, soluciones amortiguadoras, antioxidantes y/u otros aditivos, según sea
50 necesario.

Dichas composiciones pueden formularse en formas líquidas o sólidas. Pueden proporcionarse formas sólidas para reconstitución antes de la administración por inyección intravenosa o subcutánea, o por inhalación. La composición empleada dependerá de las propiedades físicoquímicas de la molécula y de la vía de administración. Las formulaciones pueden incluir excipientes, o combinaciones de excipientes, por ejemplo: azúcares, aminoácidos y
55 tensioactivos. Las formulaciones líquidas pueden incluir una amplia gama de concentraciones de anticuerpos y pH. Las formulaciones sólidas pueden producirse, por ejemplo, mediante liofilización, secado por aspersión o secado

mediante tecnología de fluidos supercríticos. Las formulaciones dependerán de la vía de administración pretendida: por ejemplo, las formulaciones para administración pulmonar pueden consistir en partículas con propiedades físicas que aseguran la penetración en el pulmón profundo tras la inhalación.

5 En una realización particularmente preferida, se formula tralokinumab en 150 mg/ml en 50 mM de acetato de sodio, 85 mM de cloruro de sodio, 0.01% (p/v) de polisorbato 80 derivado de planta en un pH de 5.5.

Una composición para el uso de acuerdo con la invención puede administrarse sola o en combinación con otros tratamientos, simultánea o secuencialmente, dependiendo de la afección que se debe tratar.

10 El tratamiento puede realizarse por inyección, por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa, o por inhalación. Se prevé que el tratamiento no estará limitado a su uso en la clínica. Por lo tanto, se prevé una inyección subcutánea usando un dispositivo de administración.

15 Por lo tanto, en la presente se divulga también proporciona un dispositivo de administración para el tratamiento de la función pulmonar alterada para mejorar, mantener o reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho dispositivo un antagonista de IL-13. Un dispositivo de administración puede comprender una composición para el tratamiento de la función pulmonar alterada para mejorar, mantener o reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicha composición un antagonista de IL-13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En la presente se divulga también proporciona un dispositivo de administración para el tratamiento del asma en un sujeto, en donde dicho sujeto tiene IL-13 detectable en esputo, comprendiendo dicho dispositivo un antagonista de IL-13. Un dispositivo de administración puede comprender una composición para el tratamiento del asma en un sujeto, en donde dicho sujeto tiene IL-13 detectable en el esputo, comprendiendo dicha composición un antagonista de IL-13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Un nivel detectable de IL-13 en esputo puede ser la presencia de ≥ 1 pg/mL de IL-13. La presencia de IL-13 en esputo puede detectarse utilizando un método ELISA. El límite de cuantificación usando métodos ELISA es aproximadamente 1 pg/mL. Por lo tanto, puede considerarse que los sujetos con una concentración de IL-13 en esputo que sea < 1 pg/ no tienen IL-13 detectable en esputo. Los métodos adecuados para la detección de IL-13 en esputo incluyen: western blot, técnicas proteómicas tales como espectrometría de masas, MALDI-TOF y 2D-DIGE; técnicas de identificación de proteínas basadas en anticuerpos o receptores, que incluyen ELISA en el formato de ensayos Luminex® (Luminex Corp., Austin, TX, Estados Unidos) en base a la tecnología xMAP (perlas de perfilado de multianálitos) que permite la detección y cuantificación múltiples ARN o proteínas objetivo simultáneamente; el sistema xMAP combina un citómetro de flujo, microesferas con tinte fluorescente (perlas), láseres y procesamiento de señales digitales para permitir de forma eficiente la multiplexación de hasta 100 ensayos únicos dentro de una única muestra y en el formato de ensayos de citoquina MSD® (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, Estados Unidos) que emplean detección electroquimioluminiscente; ensayos basados en células impulsados por esputo para identificar IL-13 en esputo, tal como proliferación de TF1 bloqueada con un reactivo de neutralización de IL-13 o fosforilación de STAT-6 y medición de mediadores corriente abajo, por ejemplo, eotaxina, TARC, MCP4. La cantidad correspondiente a un nivel detectable de IL-13 en esputo puede variar debido al límite conocido de cuantificación de un método conocido en la técnica, tal como cualquiera de los que se describieron anteriormente, o puede refinarse adicionalmente en base a una mejora de los límites de cuantificación de métodos conocidos en la técnica, tales como los que se describieron anteriormente, u otros métodos adecuados para detectar los niveles de una molécula tal como IL-13.

35

40

Un dispositivo de administración de acuerdo con la invención puede seleccionarse de una jeringa precargada y un dispositivo autoinyector para administración subcutánea, que puede diseñarse para permitir una administración en el hogar.

45 En enfermedades respiratorias tales como asma, EPOC y FPI, se utilizan pruebas de función pulmonar (PFP) para evaluar la función de los pulmones y cuantificar la cantidad de daño de los pulmones; también pueden utilizarse PFP para evaluar el avance de la enfermedad pulmonar y la efectividad del tratamiento. Las pruebas de espirometría son las que se utilizan más comúnmente para todas las pruebas de la función pulmonar. Es un procedimiento no invasivo conveniente, realizado generalmente con un espirómetro portátil. Normalmente es la primera elección del facultativo cuando intenta diagnosticar un problema respiratorio. La espirometría requiere que el paciente, después de que haya expulsado todo al aire, inhale profundamente; luego debe realizar una exhalación rápida, para que todo el aire sea expulsado de los pulmones. Los resultados de las pruebas de espirometría varían, pero se basan en resultados previstos de una población saludable estandarizada.

50

La terminología común en las pruebas de espirometría es la siguiente:

55 CV-Capacidad vital: es la cantidad de aire que puede ser exhalada por la fuerza de los pulmones después de una inhalación completa.

CVF-Capacidad vital forzada: es la cantidad de aire que puede ser exhalada por la fuerza de los pulmones después de tomar la mayor cantidad de aire posible.

VEF₁-Volumen espiratorio forzado en un segundo: es la cantidad de aire que puede ser exhalado por la fuerza de los pulmones en el primer segundo de una exhalación forzada.

5 VEF₁/CVF: es la relación entre VEF₁ y CVF expresada como una fracción (anteriormente esto se expresó como un porcentaje). Esto indica qué fracción de la cantidad total de aire es exhalado de los pulmones durante el primer segundo de exhalación forzada.

FEP-Flujo espiratorio pico: se utiliza como una medida para determinar si el tratamiento es efectivo para mejorar las enfermedades de las vías respiratorias, en particular en asma y EPOC.

FEF- Flujo espiratorio forzado: es una medida de cuánto aire puede ser exhalado de los pulmones; es un indicador de obstrucción de las vías respiratorias mayores.

10 VVM-Ventilación voluntaria máxima: un valor para esto se determina haciendo que el paciente inhale y exhale tan rápido como sea posible en 12 segundos. Los resultados reflejan el estado de los músculos utilizados para respirar, cuán rígidos están los pulmones y si existe resistencia en las vías respiratorias al respirar. Esta prueba indica cuán fuertes están los pulmones de un paciente antes de la cirugía. Un bajo desempeño en esta prueba por parte del paciente sugiere que pueden ocurrir complicaciones respiratorias después de la cirugía.

15 En el asma, la medición de la función de los pulmones utilizando espirometría, en particular la medición de VEF₁ y/o flujo espiratorio pico se utiliza en ambos diagnósticos y monitoreos para confirmar la limitación de las vías respiratorias y para demostrar la reversibilidad de las anomalías de la función pulmonar luego de la administración de un broncodilatador. El grado de reversibilidad en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) indicativo de un diagnóstico de asma normalmente es aceptado como $\geq 12\%$ y ≥ 200 mL del valor del pre-broncodilatador. Dado que muchas enfermedades pulmonares pueden resultar en un VEF₁ reducido, una evaluación útil de la limitación de las vías respiratorias en el asma es la relación entre VEF₁ y capacidad vital forzada (CVF). La relación entre VEF₁/CVF es normalmente $>0.75-0.80$, y posiblemente >0.90 en niños. Valores inferiores sugieren una limitación de las vías respiratorias. Las mediciones de FEP se realizan usando un medidor de flujo pico y también son una ayuda útil para el diagnóstico y monitoreo del asma. Los términos "reversibilidad" y "variabilidad" se refieren a cambios en los síntomas acompañados por cambios en la limitación de las vías respiratorias que ocurren de forma espontánea o en respuesta al tratamiento. El término reversibilidad generalmente se aplica a mejoras rápidas en el VEF₁ (o FEP) medidas unos minutos luego de inhalación de un broncodilatador de acción rápida, por ejemplo, después de 200–400 μg de salbutamol (albuterol), o mejora más sostenida en días o semanas después de la introducción de un tratamiento controlador efectivo, tal como glucocorticosteroides inhalados. La variabilidad se refiere a la mejora o el deterioro de los síntomas y la función pulmonar que ocurre con el tiempo. Puede experimentarse variabilidad con el transcurso del día 1 (cuando se denomina variabilidad diurna), día a día, mes a mes o por estación.

De acuerdo con la invención, particularmente se prefiere que la función pulmonar sea evaluada por espirometría, por ejemplo, midiendo el VEF₁ (asma) y/o CVF (EPOC / FPI), utilizando métodos estándar en la técnica.

35 El VEF₁ puede medirse usando el Espirómetro Masterscope® CT usando un protocolo que siga las recomendaciones de ATS / ERS 2005 (Eur Respir J; 26: 319–338). VEF₁ es el volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de una espiración forzada de una posición de inspiración completa, expresada en litros en BTPS (Temperatura corporal (es decir, 37°C), presión ambiente, saturada con vapor de agua). La CVF es el volumen máximo de aire exhalado con un esfuerzo forzado al máximo de una inspiración máxima, es decir, capacidad vital lograda con un esfuerzo espiratorio forzado al máximo, expresado en litros en temperatura corporal y presión ambiente saturada con vapor de agua.

45 En el asma, un antagonista de IL-13 de acuerdo con la invención puede emplearse para tratar una función pulmonar alterada para mejorar la función pulmonar. Cuando se evalúa mediante VEF₁, la mejora puede expresarse como un cambio porcentual de la media en VEF₁ desde el valor de referencia, preferiblemente en el rango de 5% a 18%; por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18%; tal como al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18%.

En EPOC o FPI, un antagonista de IL-13 de acuerdo con la invención puede emplearse para tratar la función pulmonar alterada para mantener o retrasar la tasa de disminución de la función pulmonar.

50 En ciertas realizaciones de la invención, la mejora del asma en un sujeto se evalúa mediante una medición compuesta de uno o más síntomas del asma seleccionadas del grupo que consiste en: despertarse a mitad de la noche, síntomas al despertar, limitación de la actividad, falta de aire, sibilancia y uso de agonistas de β_2 de corta acción. La mejora del asma en un sujeto puede evaluarse mediante el cuestionario de control del asma ACQ-6 (ver Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902–7). La mejora del asma en un sujeto puede evaluarse mediante reducción del puntaje del ACQ-6 en comparación con el puntaje del ACQ-6 de referencia antes de la administración del antagonista de IL-13. Una reducción del puntaje del ACQ-6 medio de ≥ 0.5 con respecto al puntaje de referencia se considera que es indicativo de una mejora clínicamente significativa del asma, mientras que un puntaje de ≥ 1.5 indica asma no controlada.

En realizaciones preferidas de la invención, el antagonista de IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo. Preferiblemente, el antagonista anti-IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, seleccionado entre:

(a) anticuerpo tralokinumab (BAK502G9, CAT-354);

5 (b) un fragmento de unión a IL-13 humana de tralokinumab que comprende un sitio de unión a antígenos de anticuerpos que está compuesto por un dominio VH de anticuerpo humano (SEQ ID NO: 15) y un dominio VL de anticuerpo humano (SEQ ID NO:16) y que comprende un conjunto de CDR, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde el dominio VH comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y el dominio VL comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde la HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, la HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, la HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, y la LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;

10 (c) un fragmento de unión a IL-13 humana de tralokinumab que comprende un sitio de unión a antígenos de anticuerpos que está compuesto por un dominio VH de anticuerpo humano y un dominio VL de anticuerpo humano que comprende un conjunto de CDR, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde el dominio VH comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y el dominio VL comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde la HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, la HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, la HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, y la LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;

(d) un anticuerpo anti-IL-13, o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo que comprende un sitio de unión a antígenos de anticuerpos que está compuesto por un dominio VH de anticuerpo humano (SEQ ID NO: 15) y/o un dominio VL de anticuerpo humano (SEQ ID NO:16);

15 En la presente se divulga también un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, seleccionado entre:

(a) un anticuerpo o un fragmento de unión a IL-13 del mismo que compite con tralokinumab por unión a IL-13 humana;

20 (b) un anticuerpo o un fragmento de unión a IL-13 del mismo capaz de unirse a un epítipo dentro de la secuencia de aminoácidos de IL-13 humana de ácido aspártico en la posición 99 a la asparagina del extremo terminal C en la posición 132 (FSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLHLLKLFREGRFN) de proteína IL-13 humana, o capaz de unirse a un epítipo dentro de la secuencia de IL-13 humana de ácido aspártico en la posición 106 a asparagina del extremo terminal C en la posición 132 (DTKIEVAQFVKDLLLHLLKLFREGRFN) de proteína IL-13 humana; y

(c) un anticuerpo o un fragmento de unión a IL-13 del mismo que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR (SEQ ID NOS: 7, 8, 9, 10, 11, 12) en común con tralokinumab.

25 En un aspecto preferido de un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo descrito anteriormente, todo el anticuerpo es una IgG4.

En la presente se divulga un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo que puede comprender una o más CDR, o un conjunto de las 6 CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3), seleccionadas de las CDR de:

- 30 BAK278D6 (SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6),
 BAK1183H4 (SEQ ID NOS: 97, 98, 99, 100, 101, 102),
 BAK1167F02 (SEQ ID NOS: 64, 65, 66, 67, 68, 69),
 BAKIIID10 (SEQ ID NOS: 91, 92, 93, 94, 95, 96),
 BAK1166G02 (SEQ ID NOS: 67, 68, 69, 70, 71, 72),
 35 BAK1167F04 (SEQ ID NOS: 85, 86, 87, 88, 89, 90),
 BAK1184C8 (SEQ ID NOS: 73, 74, 75, 76, 77, 78),
 BAK1185E1 (SEQ ID NOS: 79, 80, 81, 82, 83, 84), y
 BAK1185F8 (SEQ ID NOS: 103, 104, 105, 106, 107, 108).

40 Un método, uso, composición o dispositivo de la invención puede comprender un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo que comprende un dominio VH que comprende un conjunto de CDR,

y/o un dominio VL que comprende un conjunto de CDR, seleccionadas del conjunto de HCDR y/o conjunto de LCDR de BAK278D6, BAK1183H4, BAK1167F02, BAKIIID10, BAK1166G02, BAK1167F04, BAK1184C8, BAK1185E1 y BAK1185F8.

5 Un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo puede comprender un VH y VL de un clon seleccionado entre:

BAK278D6 (VH SEQ ID NO: 13, VL SEQ ID NO: 14),

BAK1183H4 (VH SEQ ID NO: 37, VL SEQ ID NO: 38),

BAK1167F02 (VH SEQ ID NO: 35, VL SEQ ID NO: 36),

BAKIIID10 (VH SEQ ID NO: 41, VL SEQ ID NO: 42),

10 BAK1166G02 (VH SEQ ID NO: 53, VL SEQ ID NO: 54),

BAK1167F04 (VH SEQ ID NO: 43, VL SEQ ID NO: 44),

BAK1184C8 (VH SEQ ID NO: 45, VL SEQ ID NO: 46),

BAK1185E1 (VH SEQ ID NO: 47, VL SEQ ID NO: 48), y

BAK1185F8 (VH SEQ ID NO: 49, VL SEQ ID NO: 50).

15 Un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo puede tener HCDR1, HCDR2 y HCDR3 del dominio VH dentro de un marco de línea germinal y/o LCDR1, LCDR2 y LCDR3 del dominio VL dentro de un marco de línea germinal. El marco de línea germinal VH puede ser VH1 DP14. El marco de línea germinal VL puede ser VL γ3 3H.

20 Un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo puede unirse a una variante de IL-13 humana en la cual la arginina en la posición 130 es reemplazada por glutamina. Un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo puede unirse a una IL-13 de primate no humana, tal como IL-13 de rhesus o cynomolgus.

Otros antagonistas de IL-13 que pueden emplearse de acuerdo con la invención incluyen:

25 (a) Anticuerpos anti-IL-13 humana tales como Lebrikizumab (MILR1444A / RG3637, Roche / Genentech), ABT-308 (Abbott), GSK679586 (GlaxoSmithkline); QAX576 (Novartis),

(b) Anticuerpos anti-IL-13Ra1 humana tal como Merck MK6105;

(c) Conjugados de toxina IL-13, tal como IL-13 PE38QQR ;

(d) muteínas IL-4, tal como Aerovant TM (Aerovance) (IL-4 modificada);

(e) anticuerpos anti-IL-4Rα, tal como Regeneron-668 (Regeneron);

30 (f) ácidos nucleicos tales como AIR645 (un oligonucleótido de doble hebra dirigido contra IL-4Rα); y,

(g) anticuerpos biespecíficos de IL-4 / IL-13, tales como Domantis' 09/10 y DOM-1000P.

En algunos aspectos de la invención, se prefiere que el antagonista anti-IL-13 no sea un antagonista de la interacción entre IL-4 y IL4Rα, preferiblemente el antagonista de IL-13 no es un anticuerpo anti-IL-4Rα, tal como AMG317 (Amgen).

35 Preferiblemente, el antagonista anti-IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo.

Preferiblemente, un anticuerpo o un fragmento de unión del mismo empleado en la invención es seleccionado del grupo que consiste en: una molécula de inmunoglobulina, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo antiquimérico, un anticuerpo con injerto de CDR, un anticuerpo humanizado, un Fab, un Fab', un F(ab')₂, un Fv, un Fv enlazado a disulfuro, un scFv, un anticuerpo de dominio único, un diacuerpo, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo específico dual y un anticuerpo biespecífico.

45 El sujeto que debe tratarse de acuerdo con la invención puede tener función pulmonar alterada asociada con asma, EPOC o fibrosis pulmonar idiopática (FPI). El asma puede clasificarse como asma atópica, asma no atópica, asma moderada a grave, asma moderada a grave no controlada por corticosteroides inhalados u orales y asma con una puntuación de GINA 5, 4, 3, 2, o 1. Los sujetos con asma pueden estar sometidos a terapia concomitante con

uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un corticosteroide inhalado, antagonista beta2 de larga acción (LABA), teofilina, un antagonista de leucotrienos y un corticosteroide oral.

5 La función pulmonar alterada puede asociarse con EPOC, tal como EPOC moderada a grave definida por la clasificación GOLD II, III y IV. El criterio espirométrico necesario para un diagnóstico de EPOC es una relación entre VEF₁/CVF por debajo de 0.7 después de Broncodilatador). Los criterios espirométricos GOLD para gravedad de EPOC son los siguientes:

I: EPOC leve	VEF ₁ /CVF < 0.7	VEF ₁ ≥ 80% prevista	En esta etapa, el paciente puede no saber que su función pulmonar es anormal.
II: EPOC moderada	VEF ₁ /CVF < 0.7	50% ≤ VEF ₁ < 80% prevista	Los síntomas normalmente avanzan en esta etapa, desarrollando normalmente falta de aire tras esfuerzo.
III: EPOC grave	VEF ₁ /CVF < 0.7	30% ≤ VEF ₁ < 50% prevista	La falta de aire normalmente empeora en esta etapa y a menudo limita las actividades diarias de los pacientes. Se observa que las exacerbaciones comienzan especialmente en esta etapa.
IV: EPOC muy grave	VEF ₁ /CVF < 0.7	VEF ₁ < 30% previsto o VEF ₁ < 50% previsto más falla respiratoria crónica	En esta etapa, la calidad de vida se ve muy alterada y las exacerbaciones pueden ser mortales.

Los sujetos con EPOC pueden estar sometiéndose a terapia concomitante con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un corticosteroide inhalado, LABA, teofilina, un corticosteroide oral, tiotropio y roflumilast.

10 Una función pulmonar alterada puede asociarse con fibrosis pulmonar idiopática; los sujetos con FPI pueden estar sometiéndose a terapia concomitante con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un corticosteroide inhalado, LABA, terofilina, un antagonista de leucotrienos, un corticosteroide oral y pirfenidona.

15 Por lo tanto, un antagonista de IL-13 o composición que comprende un antagonista de IL-13 tal como se describe en la presente puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos, ya sea de forma simultánea o secuencial dependiendo de la afección que debe tratarse.

En algún aspecto de la invención, el sujeto con función pulmonar alterada no ha recibido tratamiento de esteroides.

20 En realizaciones preferidas, el antagonista de IL-13, que es un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, se administra por vía subcutánea en una dosis en el rango de 100 a 600mg. También puede ser administrado por vía intravenosa a una dosis en el rango de 100 a 1800mg, o a una dosis en el rango de 200 a 1600mg, o a aproximadamente 1500mg. Preferiblemente, el anticuerpo anti IL-13 humana es tralokinumab o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, tal como se describe en la presente. Dosis unitarias adecuadas para administración subcutánea pueden seleccionarse de 150, 300 y 600 mg, preferiblemente administradas en intervalos de 2 o 4 semanas. Dosis unitarias adecuadas para administración intravenosa pueden seleccionarse de 1000, 1200, 1400, 1500, 1600, 1700 y 1800 mg, preferiblemente administradas en intervalos de 2 o 4 semanas, más preferiblemente administradas en intervalos de 4 semanas. Preferiblemente, el antagonista de IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana o fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, más preferiblemente el anticuerpo anti IL-13 humana es tralokinumab o un fragmento de unión a IL-13 humana, tal como se describe en la presente, administrados a una dosis de mg/kg en el rango de 1 mg / Kg a 30 mg /Kg.

El sujeto puede ser un adulto o un adulto joven (12 – 18 años de edad). Sin embargo la invención también puede emplearse para mejorar, mantener o reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en sujetos pediátricos, menores de 12 años.

5 Un antagonista de IL-13, preferiblemente un anticuerpo anti-IL13 humana o fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, más preferiblemente el anticuerpo anti-IL-13 humana es tralokinumab o un fragmento de unión a IL-13 humana, tal como se describe en la presente, puede administrarse de acuerdo con la invención a una frecuencia seleccionada de cada 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 semanas, prefiriéndose intervalos de dosificación de cada dos o cada cuatro semanas.

10 Generalmente, una mejora de la función pulmonar en sujetos con asma puede detectarse 15 días después de iniciar el tratamiento de acuerdo con la invención.

15 Sorpresivamente, los inventores encontraron una mejora en la función pulmonar, tal como se evalúa mediante espirometría midiendo el VEF₁ en pacientes con asma moderada a grave (GINA 4 o 5) a los cuales se les ha administrado tralokinumab por administración subcutánea, en dosis de 150 mg, 300 mg o 600 mg, en intervalos de dosificación de 2 semanas. Se cree que hasta ahora anticuerpos anti IL-13 humana no han reportado una mejora de la función pulmonar en pacientes asmáticos. Un inicio temprano de la mejora de la función pulmonar, tal como se evalúa mediante VEF₁ se observó en los sujetos asmáticos con tralokinumab, con una mejora del puntaje de VEF₁ detectable 15 días después de la primera administración de tralokinumab. Asimismo, se encontró que la mejora del puntaje de VEF₁ se correlacionó con la dosis del tralokinumab que se administró. La mejora promedio en el puntaje de VEF₁ con respecto a la medición de referencia tomada antes de iniciar el tratamiento fue 8% en el grupo de tratamiento de 150 mg, 13.3% en el grupo de tratamiento de 300 mg y 15.2 % en el grupo de tratamiento de 600 mg. La mejora media en VEF₁ para todos los grupos de tratamiento de tralokinumab combinado fue 12.2%.

20 Por lo tanto, los inventores han encontrado que una mejora de la función pulmonar, tal como se evalúa mediante espirometría, por ejemplo, midiendo el VEF₁, puede utilizarse como indicador de la respuesta de un sujeto al tratamiento del asma usando un antagonista anti-IL-13 humana, preferiblemente usando un anticuerpo anti-IL-13 humana o fragmento de unión a IL-13 humana, por ejemplo, tralokinumab o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo tal como se describe en la presente.

25 De esta forma, en la presente se divulga también un método para detectar la respuesta de un sujeto a un tratamiento con antagonista de IL-13 en asma, que comprende:

- (a) evaluar la función pulmonar mediante un método espirométrico antes del tratamiento,
- 30 (b) evaluar la función pulmonar mediante un método espirométrico después del tratamiento,
- (c) en donde una mejora en la función pulmonar es indicativa de una respuesta beneficiosa al tratamiento.

La función pulmonar puede ser evaluada midiendo el VEF₁ y/o FEP. La evaluación de la función pulmonar después del tratamiento puede ser realizada al menos 15 días luego de iniciar el tratamiento.

35 En aspectos preferidos de la invención el antagonista de IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana, más preferiblemente el anticuerpo anti-IL-13 humana es tralokinumab o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, tal como se describe en la presente, preferiblemente administrado por administración subcutánea, siendo preferidas dosis de 150 mg, 300 mg o 600 mg, y siendo preferido el intervalo de dosificación de 2 o 4 semanas. Preferiblemente, la mejora de la función pulmonar luego de tratamiento en comparación con el valor de referencia está en el rango de 8% a 16%, medida al menos 15 días después de iniciar el tratamiento y/o hasta 12 semanas después de acabar el tratamiento.

40 Preferiblemente, la mejora de la función pulmonar desde el valor de referencia, tal como se evalúa mediante VEF₁, tras administración subcutánea en intervalos de dos semanas de 150 mg de tralokinumab o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, tal como se describe en la presente, está en el rango de aproximadamente 6 a aproximadamente 10%, por ejemplo, aproximadamente 8%. Preferiblemente, la evaluación de la función pulmonar después del tratamiento se realiza al menos 15 días después de comenzar el tratamiento y/o hasta 12 semanas después de finalizar el tratamiento.

45 Preferiblemente, la mejora de la función pulmonar desde el valor de referencia, tal como se evalúa mediante VEF₁, tras administración subcutánea en intervalos de dos semanas de 300 mg de tralokinumab o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, tal como se describe en la presente, está en el rango de aproximadamente 12 a aproximadamente 14%, por ejemplo, aproximadamente 13.3%. Preferiblemente, la evaluación de la función pulmonar después del tratamiento se realiza al menos 15 días después de comenzar el tratamiento y/o hasta 12 semanas después de finalizar el tratamiento.

50 Preferiblemente, la mejora de la función pulmonar desde el valor de referencia, tal como se evalúa mediante VEF₁, tras administración subcutánea en intervalos de dos semanas de 600 mg de tralokinumab o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, tal como se describe en la presente, está en el rango de aproximadamente 14 a

55

aproximadamente 16%, por ejemplo, aproximadamente 15.2%. Preferiblemente, la evaluación de la función pulmonar después del tratamiento se realiza al menos 15 días después de comenzar el tratamiento y/o hasta 12 semanas después de finalizar el tratamiento.

5 Se siguió a todos los sujetos durante 12 semanas después de la última dosis de tralokinumab y se sometieron a pruebas de espirometría los días 127 y 169. Sorpresivamente, los aumentos en el VEF₁ que se observaron en sujetos tratados con tralokinumab el día 92 se mantuvieron en estos dos puntos de tiempo post-dosificación. El cambio medio desde el valor de referencia en VEF₁ el día 169 fue de 0.101 L en el grupo placebo y 0.218 L en el grupo de tratamiento combinado de tralokinumab subcutáneo (p = 0.096). Los aumentos numéricos en CVF y FEP observados el día 92 también se mantuvieron hasta el día 169. Este hallazgo sugiere que los efectos beneficiosos del tralokinumab en la función pulmonar pueden ser sostenidos durante un período prolongado de al menos 12 semanas después de finalizar el tratamiento.

15 Este efecto sostenido en VEF₁ permite un régimen de dosificación de la invención que proporciona un primer período de dosificación de "carga" inicial, y posteriormente un segundo período de dosificación de "mantenimiento". En el primer período de dosificación de carga la dosis puede administrarse a una dosis más alta que en el segundo período de mantenimiento. En el primer período de dosificación de carga la dosis puede administrarse más frecuentemente que en el segundo período de dosificación de mantenimiento. Por lo tanto, la invención proporciona un régimen de dosificación en donde se administra el antagonista de IL-13 (que es preferiblemente un anticuerpo anti-IL-13 humana, más preferiblemente el anticuerpo anti-IL-13 humana es tralokinumab o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, tal como se describe en la presente):

20 (a) en una primera dosis en un primer intervalo de dosificación durante un primer período de tiempo, luego en la primera dosis para un segundo intervalo de dosificación (que es más largo que el primer intervalo de dosificación) durante un segundo período de tiempo, por ejemplo, mediante administración subcutánea a 300 mg cada dos semanas (Q2W) durante 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 semanas después de la administración subcutánea a 300 mg cada 3, 4, 5 o 6 semanas (Q4W); preferiblemente a 300 mg cada dos semanas (Q2W) durante 12 semanas y posteriormente administración subcutánea a 300 mg cada 4 semanas (Q4W); o,

30 (b) en una primera dosis en un primer intervalo de dosificación durante un primer período de tiempo, luego en una segunda dosis (que es más baja que la primera dosis) en el primer intervalo de dosificación, por ejemplo mediante administración subcutánea a 300 mg cada dos semanas (Q2W) durante 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 semanas después de la administración subcutánea a 150 mg cada 2 semanas (Q2W); preferiblemente a 300 mg cada dos semanas (Q2W) durante 12 semanas y posteriormente administración subcutánea a 150 mg cada 2 semanas (Q2W);

35 (c) en una primera dosis en un primer intervalo de dosificación, luego en una segunda dosis (más baja que la primera dosis) para un segundo intervalo de dosificación (que es más largo que el primer intervalo de dosificación), por ejemplo mediante administración subcutánea a 300 mg cada dos semanas (Q2W) durante 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 semanas después de la administración subcutánea a 150 mg cada 3, 4, 5 o 6 semanas; preferiblemente a 300 mg cada dos semanas (Q2W) durante 12 semanas y posteriormente administración subcutánea a 150 mg cada 4 semanas (Q4W).

40 Cuando el antagonista de IL-13 es Tralokinumab o una variante del mismo o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, el régimen de dosificación puede ser tal que sea administrada a 300 mg (por ejemplo, 2 x inyecciones subcutáneas de 150 mg cada 2 semanas (Q2W) durante 12 semanas y posteriormente cada 4 semanas (Q4W). Las formulaciones de Tralokinumab adecuadas para utilizar en dichos regímenes de dosificación se describen en la presente.

Legendas de las figuras

45 Figura 1: Diagrama de flujo de estudio: Un estudio de Fase 2a, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, de brazos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de los tres regímenes de tratamiento subcutáneo de tralokinumab (CAT-354) en sujetos adultos con asma persistente moderada a grave no controlada.

Figura 2a: Cambio medio desde el valor de referencia en VEF₁ (Población evaluable). Cambio desde el valor de referencia en VEF₁ pre-broncodilatador para el día 92 del estudio para el grupo de tralokinumab combinado y para placebo.

50 Figura 2b: Cambio desde el valor de referencia en VEF₁. Cambio desde el valor de referencia en VEF₁ pre-broncodilatador para el día 92 del estudio para grupos de tratamiento de tralokinumab individual (150 mg, 300 mg o 600 mg administrados por vía subcutánea cada 2 semanas) y placebo.

Figura 3: Cambio desde el valor de referencia en VEF₁ (L) pre-broncodilatador en el día 92 del estudio.

Figura 4: Cambio desde el valor de referencia en VEF₁ (L) pre-broncodilatador en el día 92 del estudio en sujetos clasificados como atópicos en el valor de referencia.

Figura 5: Cambio desde el valor de referencia en VEF₁ pre-broncodilatador el día 92 del estudio en sujetos clasificados como no atópicos en el valor de referencia.

Figura 6: Cambio desde el valor de referencia en % previsto de VEF₁ (L) pre-broncodilatador el día 92 del estudio.

5 Figura 7: Porcentaje de sujetos que demuestran un cambio mayor o igual a 10% del valor de referencia en VEF₁ pre-broncodilatador.

Figura 8: Cambio desde el valor de referencia en CVF en el día 92 del estudio.

Figura 9: Disminución desde el valor de referencia en el uso de SABA el día 92 del estudio. Cambio en el número medio de “disparos” de agonista beta de acción corta (tratamiento de rescate) tomados a diario comparando

10 Figura 10a: Cambio medio desde el valor de referencia en VEF₁ (Población evaluable), cambio desde el valor de referencia en VEF₁ pre-broncodilatador el día 169 del estudio para el grupo tralokinumab combinado (150 mg, 300 mg o 600 mg administrado por vía subcutánea cada 2 semanas) y para placebo.

Figura 10b: Cambio desde el valor de referencia en VEF₁, cambio desde el valor de referencia en VEF₁ pre-broncodilatador el día 169 del estudio para grupos de tratamiento de tralokinumab individual (150 mg, 300 mg o 600 mg administrado por vía subcutánea cada 2 semanas) y placebo.

15 Figura 11: Cambio medio (DE) desde el valor de referencia en el puntaje del ACQ-6 con el transcurso del tiempo (población evaluable) ACQ-6=Cuestionario de Control del Asma, media de 6 puntajes individuales.

Figura 12: Cambio medio (DE) desde el valor de referencia en VEF₁ pre-broncodilatador con el transcurso del tiempo (población evaluable) VEF₁=volumen espiratorio forzado en 1 s.

20 Figura 13: Cambio medio (DE) desde el valor de referencia en el puntaje del ACQ-6 con el transcurso del tiempo (población evaluable) en la subpoblación (n=56) que proporcionó una muestra de esputo en el valor de referencia. Placebo (esputo: todo) son los sujetos son tratados con placebo (n=17). Tralokinumab (esputo: todo) son los sujetos son tratados con tralokinumab (n=39). El grupo tratado con tralokinumab (n=39) se subdivide en aquellos sin IL-13 pasible de medición [tralokinumab (IL-13 de esputo <1 pg/mL)] y aquellos con IL-13 pasible de medición [tralokinumab (IL-13 de esputo ≥1 pg/mL)]. ACQ-6=Cuestionario de control del asma, media de 6 puntajes
25 individuales.

Figura 14: Cambio medio (DE) desde el valor de referencia en VEF₁ pre-broncodilatador con el transcurso del tiempo (población evaluable) en la subpoblación (n=56) que proporcionó una muestra de esputo en el valor de referencia. Placebo (esputo: todo) son los sujetos son tratados con placebo (n=17). Tralokinumab (esputo: todo) son los sujetos son tratados con tralokinumab (n=39). El grupo tratado con tralokinumab (n=39) se subdivide en aquellos sin IL-13 pasible de medición [tralokinumab (IL-13 de esputo <1 pg/mL)] y aquellos con IL-13 pasible de medición [tralokinumab (IL-13 de esputo ≥1 pg/mL)]. VEF₁=volumen espiratorio forzado en 1 s.
30

Ejemplos

Ejemplo 1:

Diseño del estudio

35 Se propuso que el bloqueo de IL-13 puede reducir exacerbaciones y mejorar el control de la enfermedad (como se define por las mejoras en los síntomas del asma junto con la necesidad reducida de medicamentos de rescate) en pacientes cuya asma es descontrolada, moderada a grave, y persistente a pesar de la terapia máxima en el paso 4 o 5 de GINA.

40 Se realizó un estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de brazos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de tres regímenes de tratamiento subcutáneo (SC) de tralokinumab, un anticuerpo monoclonal humano recombinante dirigido contra la interleuquina 13 (IL-13), en sujetos adultos con asma descontrolada, moderada a grave y persistente. El estudio comprendió un periodo inicial de 2 semanas, un periodo de tratamiento de 12 semanas, y un periodo de seguimiento de 12 semanas. La selección del régimen de dosis y duración del tratamiento se basó en un modelado y simulaciones farmacocinéticos utilizando datos de estudios
45 clínicos previos. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT00873860.

Se previó un total de 192 sujetos para ser aleatorizados. Previo a ser aleatorizados, los sujetos se estratificaron de acuerdo con el estado de asma atópica utilizando la prueba Phadiatop (Laboratoire Pasteur Cerba, Francia, un inmunoensayo de enzimas fluorescentes (FEIA) para inmunoglobulina E (IgE) específica del alérgeno a los aeroalérgenos más frecuentes (ácaros, moho, animales, arbustos, malezas y árboles) que determina la presencia de anticuerpos de IgE específicos a múltiples alérgenos inhalados). Dentro de cada estrato, los sujetos se seleccionaron de manera aleatoria de acuerdo con una lista de asignación aleatoria (1:1:1) a uno de tres brazos (tralokinumab o placebo de 150 mg, tralokinumab o placebo de 300 mg, tralokinumab o placebo de 600 mg). Dentro de cada brazo, los sujetos fueron aleatorizados de acuerdo con una lista de asignación aleatoria generada por
50

5 computadora para tratamiento activo o de placebo (3:1). El tratamiento del estudio se administró cada 2 semanas mediante una inyección SC en el muslo anterior. Los sujetos recibieron una, dos o cuatro inyecciones SC (150 mg/1 mL por inyección) de tralokinumab en 7 visitas en 12 semanas. A todos los sujetos se les dio seguimiento por 12 semanas después de la última dosis del producto en fase de investigación (día 169 del estudio). El medicamento del estudio se dispensó y administró por personal no ciego, y no involucrado de otra forma en el estudio. Los sujetos continuaron su terapia de pre-estudio controladora del asma, como se prescribió por sus médicos, durante el estudio. Los sujetos y médicos no tuvieron acceso a la asignación del tratamiento a lo largo del mismo.

10 Un objetivo de este estudio era evaluar el efecto de los tres regímenes de tratamiento de tralokinumab (SC) en el control del asma el día 92 del estudio con respecto al placebo en adultos con asma descontrolada, moderada a grave y persistente. El criterio de valoración primario del estudio fue el Cuestionario de Control del Asma (ACQ-6) (Juniper *et al.* (1999). Los criterios de valoración secundarios fueron las medidas de función pulmonar, el uso de medicamento de rescate, la tasa de exacerbación del asma, los resultados informados por los pacientes (PRO), y la seguridad. Los objetivos secundarios incluyeron evaluar el efecto del tralokinumab SC en la variabilidad de obstrucción de flujo de aire, utilizando los parámetros de volumen espiratorio forzado dentro de 1 segundo (VEF₁) y flujo espiratorio pico (FEP).

Criterios de inclusión principales

Sujetos masculinos o femeninos.

Edad de 18 a 65 años al momento de la selección.

Los sujetos deben tener un índice de masa corporal (IMC) de entre 18 y 40 kg/m².

20 Consentimiento informado por escrito obtenido del sujeto previo a realizar cualquier procedimiento relacionado con el protocolo, incluyendo las evaluaciones de selección.

Asma diagnosticada por el médico, moderada a grave y persistente que requiere tratamiento con un medicamento controlador del asma apropiado.

25 Muestra una reversibilidad de VEF₁ después del broncodilatador de $\geq 12\%$ y ≥ 200 mL o ha mostrado dichos valores en una prueba previa dentro del último año, o tiene un resultado de prueba de hiperreactividad de las vías respiratorias (HVR) positivo en el último año.

Un valor VEF₁ previo al broncodilatador $\geq 40\%$ deL valor previsto individual en las visitas 1 y 3.

Asma descontrolada coherente con el Informe del Panel de Expertos (EPR)-3. En las semanas 2 a 4 antes de la visita de selección, los sujetos deben tener un antecedente de una o más de las siguientes:

30 Síntomas de asma diurna ≥ 2 días/semana

Despertar nocturno ≥ 1 noche/semana

Uso de salbutamol ≥ 2 días/semana.

Una puntuación en ACQ de ≥ 1.5 en las visitas 1 y 3.

Al menos un episodio de exacerbación del asma en el último año que requirió atención médica no programada.

35 Mujeres fértiles, a menos que sean estériles quirúrgicamente (incluyendo ligado de trompas) y/o al menos 2 años postmenopáusicas deben tener una prueba de embarazo negativa previo a la primera dosis del producto en fase de investigación, y deben acordar usar 2 métodos efectivos para evitar el embarazo (incluyendo anticonceptivos orales, inyectables, transdérmicos, o implantados, dispositivo intrauterino, condón femenino con espermicida, diafragma con espermicida, capuchón cervical, uso del condón por la pareja sexual masculina); o abstinencia o pareja sexual estéril desde la selección al día 169 del estudio. Las mujeres estériles deben continuar utilizando anticonceptivos durante el estudio y por al menos 2 meses después de completado el estudio.

40 Los hombres, a menos que sean estériles quirúrgicamente, deben practicar del mismo modo 2 métodos anticonceptivos efectivos (condón con espermicida) y deben tomar dichas precauciones desde el día 1 del estudio al día 169 del estudio.

45 Aparte debe ser saludable por medio de antecedentes médicos y exámenes físicos para ese grupo etario.

Rayos X de tórax dentro de los 12 meses previos sin hallazgos que sugieran patología respiratoria aguda o crónica que no sea asma.

Capacidad y voluntad para completar el periodo de seguimiento hasta el día 169 del estudio como requiere el protocolo.

Criterios de exclusión principales

- Antecedentes conocidos de alergia o reacción a cualquier componente de la formulación del producto en fase de investigación.
- Enfermedad aguda que no sea asma al comienzo del estudio.
- 5 Antecedente de una infección activa dentro de 4 semanas previas a la selección, o evidencia de infección activa clínicamente significativa, incluyendo infección crónica en curso.
- Antecedente de ingestión de agua sin tratar en una ubicación que se conoce está infectada con parásitos, lo que resulta en diarrea aguda o crónica; o un diagnóstico de infección parasitaria dentro de los 6 meses previos a la selección.
- 10 El uso de medicamento inmunosupresor (excepto prednisona oral hasta 10 mg/día y corticosteroides inhalados y tópicos) dentro de los 30 días previos a la aleatorización para el estudio.
- Recibir inmunoglobulina o productos sanguíneos dentro de los 30 días previos a la aleatorización para el estudio.
- Recibir cualquier terapia de fármacos en fase de investigación o uso de cualquier producto biológico, incluyendo omalizumab dentro de los 6 meses previos a la primera dosis del producto en fase de investigación en este estudio o dentro de 5 semividas de un agente en fase de investigación o biológico, el que sea más largo.
- 15 Antecedente de cualquier trastorno de inmunodeficiencia conocido.
- Un antígeno de superficie de hepatitis B positivo, o anticuerpo del virus de hepatitis C, determinado mediante el antecedente médico y/o informe verbal del sujeto.
- Una prueba de virus de inmunodeficiencia humana positivo o que está tomando medicamentos antirretrovirales, determinado mediante el antecedente médico y/o informe verbal del sujeto.
- 20 Una vacuna viva o atenuada recibida dentro de las 4 semanas previas a la selección.
- Antecedente médico previo, o evidencia, de una enfermedad intercurrente que pueda comprometer la seguridad del sujeto en el estudio.
- Antecedente de una anomalía clínicamente significativa en un electrocardiograma (ECG) según la opinión del investigador.
- 25 Lactancia (mujeres).
- Antecedente de tratamiento de alcoholismo o drogadicción dentro del último año.
- Antecedente sugestivo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y de fumar cigarrillos ≥ 10 cajas al año.
- Evidencia de cualquier enfermedad sistémica en el examen físico.
- 30 Antecedente de cáncer, con excepción de carcinoma de célula basal o carcinoma in situ de cuello de útero tratado con éxito aparente con terapia curativa ≤ 1 año previo al día 1 del estudio u otras malignidades tratadas con éxito aparente con terapia curativa ≤ 5 años previos al ingreso.
- Exposición conocida a agentes o gases ocupacionales inhalados.
- 35 Cualquier afección (por ejemplo, fibrosis quística [FC] o EPOC) que según la opinión del investigador, interferiría con la evaluación del producto en fase de investigación o en la interpretación de los resultados del estudio.
- Individuos legalmente institucionalizados.
- Empleados del sitio de estudio clínico o cualquier otro individuo involucrado con la realización del estudio, o familiares de dichos individuos.
- Población de paciente objetivo
- 40 Los sujetos en este estudio fueron sujetos adultos masculinos y femeninos, 18 a 65 años de edad, con asma descontrolada, moderada a grave y persistente.
- Criterio de valoración primario
- El ACQ-6, una medida compuesta de síntomas de asma (despertares nocturnos, síntomas al caminar, limitación de la actividad, falta de aire, sibilancia, y uso de agonista β_2 de acción corta), se completó semanalmente utilizando un diario electrónico (eDiary). El criterio de valoración primario fue el cambio desde el valor de referencia a la semana
- 45

13 en puntuación media de ACQ-6. Las reducciones en la puntuación media de ACQ-6 de ≥ 0.5 son consideradas como clínicamente significativas mientras que una puntuación de ≥ 1.5 indica un asma descontrolada (Juniper *et al.* (2006)).

Criterios de valoración secundarios

5 Se realizó una espirometría en cada visita del estudio en la mañana; se midieron el VEF₁ antes del broncodilatador, la capacidad vital forzada (CVF) y el flujo espiratorio pico (FEP). Los sujetos también realizaron una evaluación de flujo pico cada mañana en su hogar.

10 A efectos del estudio, se definió una exacerbación del asma como un deterioro que requiere la administración de una dosis alta de corticosteroides sistémica; específicamente en una definición más detallada a los efectos de este estudio una exacerbación del asma (recaída o *de novo*) se definió como un aumento progresivo de síntomas de asma (tos, sibilancia, opresión en el pecho, y/o falta de aire) o una reducción de $\geq 20\%$ en el flujo espiratorio pico (FEP) o volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF₁) desde el valor de referencia que no se resolvió después de la iniciación de medicamentos de rescate y resultó en una administración de corticosteroides sistémicos por el investigador o profesional de la salud. Para aquellos que recibieron corticosteroides orales para el mantenimiento (OCS) para el control del asma, se definió que una exacerbación del asma ocurría si se había iniciado la terapia de altas dosis de OCS o corticosteroides intravenosos. Las exacerbaciones del asma, si existieron, se informaron en cada visita del estudio.

Los PRO registrados incluyeron una puntuación de síntomas de asma diario de 4 ítems y el Cuestionario de calidad de vida relacionado con el asma con actividades estandarizadas (AQLQ(S)).

20 Los acontecimientos adversos (AE), si los hubiese, se registraron en cada visita del estudio; las evaluaciones de laboratorio de rutina se realizaron en la selección, después de la primera, tercera y quinta dosis, y en las semanas 13 y 24.

El esputo se indujo y se recogió en centros de estudio seleccionados en el valor de referencia y en las semanas 8 y 14. El contenido de IL-13 en esputo se evaluó utilizando un sistema ELISA (Luminex® Corp).

25 Evaluaciones farmacocinéticas

Las muestras de sangre se recogieron antes de cada dosis y durante el periodo de seguimiento para una evaluación farmacocinética. Se determinaron concentraciones de suero (C_{min}) de tralokinumab mínimas utilizando un inmunoensayo realizado en la plataforma de ensayo Gyrolab que detecta tralokinumab libre. Este método tiene un límite más bajo de cuantificación en suero de 0.300 µg/mL, y exhibe una precisión de <25% de error relativo absoluto y precisión de <20% de CV (coeficiente de variación).

35 Basado en las concentraciones de suero mínimas observadas durante el periodo de tratamiento de 12 semanas, la exposición a tralokinumab aumentó aproximadamente de manera proporcional a una dosis sobre el rango de 150-600 mg. Las concentraciones de suero medias (DE) a la semana 13 fueron de 42.0 (16.3), 86.8 (33.1), y 156 (46.6) µg/mL para tralokinumab de 150, 300, y 600 mg, respectivamente. Dentro de cada grupo de dosis, las concentraciones de suero aumentaron aproximadamente al doble entre las semanas 2 y 10, coherente con la acumulación moderada. Se observaron concentraciones de suero comparables en las semanas 10 y 12, lo que indica que el estado estacionario se obtuvo en la semana 10.

Inmunogenicidad

40 Las muestras de sangre se recogieron antes de la primera dosis y en las semanas 13 y 24 para medir los anticuerpos anti-fármaco en suero utilizando inmunoensayos complementarios homogéneos validados con detección por electroquimioluminiscencia. No se detectaron anticuerpos anti-fármaco en suero durante el curso del estudio.

Producto en fase de investigación, dosificación

45 Se previó un total de 192 sujetos para ser aleatorizados en este estudio, con 144 sujetos para recibir una administración SC de Tralokinumab y 48 sujetos para recibir placebo. El Tralokinumab se formuló a 150 mg/ mL en 50 mM de acetato de sodio, 85 mM de cloruro de sodio, 0.01% (p/v) de polisorbato derivado de plantas 80 en pH 5.5).

Brazo del tratamiento 1: Tralokinumab SC de 150 mg (n=48) o 1 mL de placebo (n=16) una vez cada 2 semanas en los días 1, 15, 29, 43, 57, 71 y 85 del estudio.

50 Brazo del tratamiento 2: Tralokinumab de 300 mg (n=48) o 2 mL de placebo (n=16) una vez cada 2 semanas en los días 1, 15, 29, 43, 57, 71 y 85 del estudio.

Brazo del tratamiento 3: Tralokinumab de 600 mg (n=48) o 4 mL de placebo (n=16) una vez cada 2 semanas en los días 1, 15, 29, 43, 57, 71 y 85 del estudio.

En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo del estudio. Se analizaron cinco poblaciones de sujetos en este estudio de la siguiente manera.

1. La población por intención de tratar (ITT) incluyó a todos los sujetos que fueron aleatorizados en el estudio.
- 5 2. La población evaluable incluyó a todos los sujetos que recibieron al menos 4 dosis del producto en fase de investigación así como sujetos que recibieron al menos una dosis del producto en fase de investigación pero en tratamiento discontinuado previo a recibir 4 dosis debido a razones de seguridad. El análisis de eficacia primario se basó en la Población evaluable.
3. La población de acuerdo con el protocolo (ATP) incluyó todos los sujetos que recibieron todas las dosis del producto en fase de investigación y que tenían una puntuación ACQ el día 92 del estudio.
- 10 4. La población de seguridad incluyó todos los sujetos que recibieron al menos una dosis del producto en fase de investigación.
5. La población PK incluyó todos los sujetos en la Población de seguridad que recibieron tralokinumab SC y que tuvieron una cantidad suficiente de mediciones de concentración de suero.

Tabla 1 Resumen de las poblaciones de sujetos

Poblaciones de sujetos	Placebo	TRALOKINUMAB SC				Total
		150 mg	300 mg	600 mg	Combinado	
Todos los sujetos aleatorizados	48	47	51	48	146	194
Población ITT	48	47	51	48	146	194
Población evaluable	46	46	51	47	144	190
Población ATP	44	45	47	44	136	180
Población de seguridad	47	47	51	48	146	193
Población FC	47	47	51	48	146	193

15 ATP = de acuerdo al protocolo; ITT = intención de tratar; FC = farmacocinética.

El VEF₁ se midió utilizando el Espirómetro Masterscope® CT utilizando un protocolo que sigue las recomendaciones ATS/ ERS 2005 (Eur Respir J; 26: 319–338).

Métodos estadísticos

20 Se llevaron a cabo cálculos de tamaño de muestra basados en el criterio de valoración primario utilizando el software estadístico nQuery Advisor® 6.01. El cambio desde el valor de referencia en puntuación media de ACQ-6 en la semana 13 se supuso sería de -0.5 y -1.0 para los grupos de placebo y de tralokinumab combinados (150, 300, y 600 mg), respectivamente, con una DE común de 0.9. Se requirió un tamaño de muestra de 144 para detectar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tralokinumab combinados y de placebo en un nivel de importancia 0.05 con 80% de potencia. Para permitir deserciones se planeó seleccionar de manera aleatoria 192 sujetos.

La población evaluable incluía todos los sujetos que recibieron al menos cuatro dosis del medicamento del estudio y aquellos que recibieron al menos una dosis pero de manera interrumpida previo a recibir cuatro dosis por razones de seguridad; los análisis de eficacia indicados están basados en esta población. La población por intención de tratar (ITT) se definió como todos los sujetos seleccionados de manera aleatoria; los análisis de eficacia confirmadores se llevaron a cabo sobre esta población. La población de seguridad comprendía todos los sujetos que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

35 El criterio de valoración primario fue la comparación del cambio desde el valor de referencia a la semana 13 en la puntuación media de ACQ-6 entre el grupo de tralokinumab combinado (es decir 150, 300 y 600 mg) y de placebo utilizando un análisis de varianza. El análisis de eficacia primario se llevó a cabo en un análisis interino después de que todos los sujetos completaron la visita de la semana 13. Se utilizaron pruebas t de dos muestras para comparar entre los cambios del grupo de tratamiento desde el valor de referencia a la semana 13 en los parámetros de espirometría medidos durante las visitas de estudio. Los criterios de valoración de eficacia se llevaron a cabo hasta la semana 24 y también se analizaron como se describió anteriormente (tanto el grupo de estudio como los sitios permanecieron desconocidos hasta la semana 24). Se llevaron a cabo análisis de eficacia exploratorio para

5 comparar cada dosis de tralokinumab con placebo y no se realizó ningún ajuste de comparación múltiple. Los análisis post hoc se llevaron a cabo en el cambio desde el valor de referencia a las semanas 13 y 24 en el uso de agonista β_2 de rescate en el grupo de tralokinumab y para cada dosis comparada con placebo (prueba t de dos muestras). Un análisis de subgrupo post-hoc definido por el estado de asma atópica se llevó a cabo en el cambio desde el valor de referencia a la semana 13 en VEF₁.

Se llevó a cabo un análisis post-hoc descriptivo del cambio desde el valor de referencia en ACQ-6 y VEF₁ en un subgrupo de sujetos con muestras de esputo obtenidas en el valor de referencia; se analizaron sujetos de acuerdo con la presencia o ausencia de IL-13 detectable en esputo.

10 Se llevó a cabo un análisis de seguridad después de que todos los sujetos completaron el estudio utilizando la población de seguridad. Todos los parámetros de seguridad se resumieron de manera descriptiva.

Resultados

El estudio se llevó a cabo entre junio de 2009 y agosto de 2010. Se aleatorizaron 194 sujetos en 27 centros de estudio en Europa. La mayoría de los sujetos recibió las siete dosis del medicamento del estudio (placebo 95.7%; tralokinumab 93.8%).

15 Disposición de los sujetos

Un total de 194 sujetos fueron aleatorizados en este estudio en 27 sitios en la Unión Europea; 10 sitios en Rumania (n = 77), 6 sitios en Bulgaria (n = 52), 6 sitios en Polonia (n = 37), 4 sitios en Alemania (n = 21), y un sitio en el Reino Unido (n = 7).

20 De los 194 sujetos aleatorizados en el estudio, 48 sujetos fueron aleatorizados al grupo de placebo y 146 sujetos fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento de tralokinumab SC (47 sujetos en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC de 150 mg, 51 sujetos en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC de 300 mg, y 48 sujetos en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC de 600 mg).

Características demográficas y otras características de referencia

25 Las características demográficas de referencia están resumidas en la Tabla 2. La edad media de la población de sujetos fue de 47.3 años (18-65 años), con edades medias similares (43.4-49.8 años) en los grupos de placebo y de tratamiento de tralokinumab SC. La mayoría de los sujetos fueron femeninos (59.8%), con excepción del grupo de tratamiento de tralokinumab SC de 150 mg (40.4%). La mayoría de los sujetos eran blancos (91.8%). El IMC medio fue de 27.082 kg/m² (18.52-35.29 kg/m²), con un IMC medio similar (26.548-27.536 kg/m²) en los grupos de placebo y de tratamiento de tralokinumab SC.

30 Tabla 2 Características demográficas de referencia (Población ITT)

Parámetros	Placebo (N=48)	TRALOKINUMAB SC				Total (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	Combinado (N=146)	
Edad (años)						
Media	47.2	43.4	48.7	49.8	47.4	47.3
DE	9.8	11.1	11	10.4	11.1	10.8
Mediana	48	46	51	52	50	50
Mín-Máx	(23 - 65)	(18 - 64)	(19 - 65)	(25 - 65)	(18 - 65)	(18 - 65)
Género						
Masculino	15 (31.3%)	28 (59.6%)	15 (29.4%)	20 (41.7%)	63 (43.2%)	78 (40.2%)
Femenino	33 (68.8%)	19 (40.4%)	36 (70.6%)	28 (58.3%)	83 (56.8%)	116 (59.8%)
Etnicidad						
Hispana o Latina	1 (2.1%)	4 (8.5%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	5 (3.4%)	6 (3.1%)
Ni Hispana ni Latina	47 (97.9%)	43 (91.5%)	51 (100%)	47 (97.9%)	141 (96.6%)	188 (96.9%)
Raza						
Asiática	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
Blanca	42 (87.5%)	46 (97.9%)	46 (90.2%)	44 (91.7%)	136 (93.2%)	178 (91.8%)
Otra	5 (10.4%)	1 (2.1%)	4 (7.8%)	4 (8.3%)	9 (6.2%)	14 (7.2%)

Parámetros	Placebo (N=48)	TRALOKINUMAB SC				Total (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	Combinado (N=146)	
IMC (kg/m ²)						
Media	26.983	26.548	27.536	27.22	27.114	27.082
DE	4.001	3.777	4.181	3.876	3.949	3.952
Mediana	27.29	26.43	27.44	27.43	27.175	27.2
Mín-Máx	(18.87 - 34.81)	(18.87 - 35.29)	(18.52 - 34.89)	(19.20 - 34.63)	(18.52 - 35.29)	(18.52 - 35.29)

IMC = índice de masa corporal; ITT = intento de tratar; Máx = máximo; Min = mínimo; DE = desviación estándar.

En este estudio fueron aleatorizados sujetos con asma diagnosticada por un médico, moderada a grave y persistente que requiere tratamiento con un medicamento controlador del asma apropiado. Las características de la enfermedad de referencia y el antecedente médico de asma se resumen en la Tabla 3 y Tabla 4, respectivamente.

5 En el valor de referencia, la población del estudio tenía asma moderada a grave que no se controló completamente (VEF₁ medio general 2.00 L [61.2% previsto]; CVF 3.26 L; puntuación ACQ-6 2.66). En general, el VEF₁ medio fue de 61.2% (41%-103%) previsto, que fue coherente con los grupos de placebo y tratamiento de tralokinumab SC. La puntuación de síntomas de asma media fue de 4.42 (0.0-8.1), con la mayoría (59.8%) de los sujetos (59.8%) con un promedio de > 2 despertares nocturnos por semana. La mayoría (61.9%) de los sujetos también tenían al menos una exacerbación de asma que requería corticosteroides orales (OCS) en los últimos 12 meses. La estratificación indicó
10 que el 47.9% de los sujetos tenían asma no atópica, mientras que el 52.1% de los sujetos fueron clasificados como atópicos (definidos por la presencia de inmunoglobulina E específica del alérgeno en la visita de selección). La puntuación media ACQ fue de 2.66, que es coherente con una población con asma descontrolada.

Los sujetos estaban tomando un rango de medicamentos controladores del asma en el valor de referencia y la dosis de corticosteroides inhalados (ICS), expresados como equivalentes de dipropionato de beclometasona (DPB), en un
15 rango de 1058.9-1254.3 mcg por día en los grupos de placebo y de tratamiento de tralokinumab SC, la dosis de ICS diaria mediana, expresada como equivalente de dipropionato de beclometasona, fue de 1000 µg/día, 32% de los sujetos recibieron ICS de dosis alta (por guía GINA 2009) y/o una dosis diaria regular de corticosteroide oral. La mayoría de los sujetos requirieron agonistas β₂ de rescate (medio 2.5 disparos/día) y agonistas beta de acción corta (90.7% utilizando SABA al menos 3 días por semana).

20 Tabla 3 Características de la enfermedad de referencia (Población ITT)

Parámetros	Placebo (N=48)	TRALOKINUMAB SC					Total (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	Combinado (N=146)		
Espirometría de consultorio (% de VEF ₁ previsto)							
N	47	51	48	146	193		
Media	61.4	61.1	60.5	61.2	61.2	61.2	
DE	12.3	12.6	11.8	12.3	12.3	12.3	
Mediana	63.0	62.0	59.5	61.0	61.0	61.0	
Min-Máx	(41 - 90)	(43 - 98)	(43 - 103)	(42 - 103)	(41 - 103)		
VEF ₁ , L, media (DE)	1.94 (0.48)*	1.90 (0.59)	1.96 (0.66)	2.01 (0.65)			
CVF ₁ , L, media (DE)	3.25 (0.80)*	3.08 (1.01)	3.15 (1.04)	3.26 (1.02)			
Estado de asma							
No atópica	25 (52.1%)	24 (47.1%)	22 (45.8%)	68 (46.6%)	93 (47.9%)		
Atópica	23 (47.9%)	27 (52.9%)	26 (54.2%)	78 (53.4%)	101 (52.1%)		
Exacerbaciones del asma que requirieron OCS en los últimos 12 meses							
0	18 (37.5%)	23 (45.1%)	15 (31.3%)	56 (38.4%)	74 (38.1%)		
1	23 (47.9%)	23 (45.1%)	23 (47.9%)	70 (47.9%)	93 (47.9%)		
2	6 (12.5%)	4 (8.5%)	6 (12.5%)	13 (8.9%)	19 (9.8%)		

Parámetros	Placebo (N=48)	TRALOKINUMAB SC					Total (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	Combinado (N=146)		
3	1 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (4.2%)	4 (2.7%)	5 (2.6%)	
5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)	
FEP, L, medio (DE)	284.9 (79.6)*	341.2 (118.6)	290.5 (97.0)	309.9 (117.5)	313.2 (112.3)		
Uso de agonista β_2 de rescate, disparos/día, media (DE)	2.60 (1.68)*	2.80 (2.03)	2.04 (1.51)	2.60 (1.95)	2.47 (1.85)		
Puntuación media (DE) ACQ-6	2.60 (0.54)*	2.68 (0.62)	2.63 (0.50)	2.72 (0.75)	2.68 (0.63)		
Puntuación general AQLQ(S), media (DE)	4.15 (0.83)†	3.90 (0.88)‡	4.15 (0.80)‡	4.16 (0.94)†	4.07 (0.87)§		

ACQ = Cuestionario de Control del Asma; VEF₁ = Volumen espiratorio forzado en 1 segundo; Máx = máximo; Mín = mínimo; N = número; NC = no corresponde; DE = desviación estándar.

Tabla 4 Resumen del antecedente médico de asma (Población ITT)

Parámetros	Placebo (N=48)	TRALOKINUMAB SC				Total (N=194)
		150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	Combinado (N=146)	
Dosis de ICS (µg/día)						
N	45	46	50	48	144	189
Media	1058.9	1254.3	1112.0	1254.2	1204.9	1170.1
DE	729.7	785.6	799.7	866.9	815.4	796.4
Mediana	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0
Mín -Máx	(200-4000)	(200-4000)	(100-4000)	(200-4000)	(100-4000)	(100-4000)
Sujetos que recibieron dosis alta de ICS/OCS	11 (22.9%)	18 (38.3%)	15 (29.4%)	18 (37.5%)	51 (34.9%)	62 (32.0%)
Uso de agonista β2 de rescate (Número promedio de inhalaciones/día)						
N	47	47	51	48	146	193
Media	2.60	2.80	2.04	2.60	2.47	2.50
DE	1.68	2.03	1.51	1.95	1.85	1.81
Mediana	2.14	2.00	1.86	2.00	2.00	2.00
Mín -Máx	(0.0 - 7.4)	(0.0 - 7.7)	(0.0 - 6.6)	(0.0 - 9.1)	(0.0 - 9.1)	(0.0 - 9.1)
Uso de SABA en los últimos 3 meses						
0-2 Días/Semana	5 (10.4%)	3 (6.4%)	5 (9.8%)	4 (8.3%)	12 (8.2%)	17 (8.8%)
3-6 Días/Semana	28	26	28	29 (60.4%)	83 (56.8%)	111 (57.2%)

Parámetros	TRALOKINUMAB SC					Total (N=194)
	Placebo (N=48)	150 mg (N=47)	300 mg (N=51)	600 mg (N=48)	Combinado (N=146)	
	(58.3%)	(55.3%)	(54.9%)			
7 Días/Semana	15 (31.3%)	18 (38.3%)	17 (33.3%)	15 (31.3%)	50 (34.2%)	65 (33.5%)
NC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)

ICS = corticosteroides inhalados; Máx = máximo; Min = mínimo; N = número; NC = no corresponde; OCS = corticosteroides orales; SABA = agonista beta de acción corta; DE = desviación estándar.

Evaluación de eficacia

5 Este estudio fue un estudio de fase 2a diseñado para establecer si un bloqueo del IL-13 por medio de tralokinumab SC resultaba en un mejor control del asma en sujetos con asma descontrolada, moderada a grave y persistente. Los resultados de eficacia están indicados para la población evaluable; los resultados basados en la población ITT fueron coherentes con aquellos para la población evaluable.

10 Se utilizó un abordaje de 2 etapas para analizar los datos. La etapa 1 (día 92 del estudio) del análisis correspondió al análisis interino especificado por el protocolo, es decir, el análisis del criterio de valoración primario se llevó a cabo después de que los sujetos completaran la visita del día 92 del estudio, con criterios de valoración secundarios seleccionados incluidos. La etapa 2 (día 169 del estudio) correspondió al análisis final especificado en el protocolo, es decir, el análisis de los criterios generales de valoración de seguridad del estudio junto con los criterios de valoración de eficacia restantes.

Espirometría

15 La espirometría se realizó en el sitio de estudio durante cada visita. Se realizaron múltiples esfuerzos espiratorios forzados (al menos 3, pero no más de 8) por cada sesión de espirometría. Se utilizaron para el análisis los VEF₁ y CVF más altos de todos los esfuerzos aceptados. Además, se utilizó el FEP asociado con el mejor esfuerzo de VEF₁ para el análisis. Durante el estudio se evaluaron los cambios en la obstrucción del flujo de aire (VEF₁ y CVF en el sitio y FEP en el hogar).

20 La Tabla 5 resume el cambio desde el valor de referencia en parámetros de espirometría al día 92 del estudio. El cambio de la media desde el valor de referencia en VEF₁ el día 92 fue de 0.061 L en el grupo de placebo y 0.204 L en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.044$). Esto se muestra gráficamente en la Figura 2. Los aumentos en VEF₁ en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC en comparación con el placebo se observaron tan pronto como el día 15 después de comenzar la dosificación; en este punto de tiempo, el cambio medio del valor de referencia en VEF₁ fue de 0.019 L en el grupo de placebo y 0.124 L en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC. El día 92, se vio una respuesta a la dosis en los grupos de tratamiento de tralokinumab SC (0.155, 0.210, y 0.246 L, respectivamente). Los cambios de porcentaje de la media en VEF₁ desde el valor de referencia el día 92 del estudio fue 4.1% para el grupo de placebo, 8.0% para el grupo de tratamiento de tralokinumab SC de 150 mg, 13.3% para el grupo de tratamiento de tralokinumab SC de 300 mg, 15.2% para el grupo de tratamiento de tralokinumab SC de 600 mg, y 12.2% para el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado.

30 Se llevaron a cabo sub-análisis para examinar el efecto de tralokinumab en VEF₁ en sub-poblaciones en el estudio (Tabla 6). La magnitud del cambio de la media desde el valor de referencia en VEF₁ en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado fue similar en sujetos independientemente de su estado atópico en el valor de referencia. Para sujetos con asma no atópica, el cambio de la media desde el valor de referencia en VEF₁ fue de 0.197 L en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado (esta diferencia fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo de placebo ($p = 0.002$)). Para sujetos con asma atópica, el cambio de la media desde el valor de referencia en VEF₁ fue de 0.210 L en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado; (esta diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo de placebo).

Tabla 5 Resumen del cambio desde el valor de referencia en parámetros de espirometría desde el valor de referencia de la población evaluable en visita al consultorio

PARÁMETRO (UNIDAD)	GRUPO DEL TRATAMIENTO	VISITA	N	MEDIA DE REFERENCIA	MEDIA DE VISITA	CAMBIO DESDE VALOR DE REFERENCIA [1]				
						MEDIA	DE	MED	MÍN MÁX	
VEF1 (L)	PLACEBO (N=46)	DÍA 15	44	1.931	1.950	0.019	0.420	-0.015	-0.89	1.91
		DÍA 29	46	1.947	1.998	0.051	0.424	-0.005	-0.48	2.03
		DÍA 43	45	1.950	2.075	0.125	0.399	0.100	-0.58	1.85
		DÍA 57	45	1.956	2.000	0.043	0.436	-0.060	-0.93	1.87
		DÍA 71	45	1.956	2.003	0.047	0.397	0.070	-0.91	1.55
		DÍA 85	45	1.956	2.043	0.087	0.397	0.020	-0.59	1.86
		DÍA 92	43	1.937	1.988	0.061	0.470	0.000	-0.73	2.10
		DÍA 15	46	2.178	2.300	0.122	0.316	0.065	-0.40	1.07
		DÍA 29	46	2.178	2.317	0.138	0.315	0.075	-0.49	0.99
CAT-354 150 MG (N=46)	CAT-354 150 MG (N=46)	DÍA 43	44	2.205	2.336	0.131	0.380	0.075	-0.45	1.92
		DÍA 57	46	2.178	2.305	0.127	0.339	0.075	-0.53	0.95
		DÍA 71	45	2.191	2.349	0.158	0.314	0.090	-0.32	0.80
		DÍA 85	46	2.178	2.313	0.135	0.342	0.030	-0.43	0.83
		DÍA 92	45	2.168	2.322	0.155	0.345	0.130	-0.39	1.21
		DÍA 15	50	1.898	2.014	0.166	0.378	0.025	-0.89	1.26
		DÍA 29	49	1.907	2.056	0.149	0.303	0.110	-0.46	1.09
		DÍA 43	47	1.896	2.059	0.164	0.358	0.130	-0.54	0.95
		DÍA 57	48	1.890	2.078	0.188	0.353	0.120	-0.44	1.04
CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 300 MG (N=51)	DÍA 71	48	1.890	2.075	0.185	0.383	0.090	-0.44	1.15
		DÍA 85	47	1.890	2.181	0.291	0.395	0.230	-0.31	1.28
		DÍA 92	48	1.908	2.188	0.210	0.378	0.165	-0.73	1.19
		DÍA 15	46	1.996	2.130	0.134	0.348	0.080	-0.51	1.52
		DÍA 29	47	1.977	2.199	0.222	0.354	0.190	-0.76	1.27
		DÍA 43	47	1.977	2.124	0.147	0.373	0.070	-0.43	1.53
		DÍA 57	47	1.977	2.178	0.201	0.344	0.230	-0.51	1.08
		DÍA 71	47	1.977	2.176	0.190	0.335	0.130	-0.65	0.99
		DÍA 85	47	1.977	2.242	0.265	0.473	0.220	-0.60	2.37
CAT-354 600 MG (N=47)	CAT-354 600 MG (N=47)	DÍA 92	45	1.952	2.198	0.246	0.418	0.260	-0.55	1.74

[1] CAMBIO DESDE VALOR DE REFERENCIA = VALOR DE VISITA ACTUAL - VALOR DE REFERENCIA

Continuación de Tabla 5

PARÁMETRO (UNIDAD)	GRUPO DEL TRATAMIENTO	VISITA	N	MEDIA DE REFERENCIA	MEDIA DE VISITA	CAMBIO DESDE VALOR DE REFERENCIA [1]				
						MEDIA	DE	MED	MÍN	MÁX
VEF1 (L)	CAT-354 TOTAL (N=144)	DÍA 15	142	2.020	2.144	0.124	0.347	0.065	-0.89	1.52
		DÍA 29	142	2.018	2.188	0.170	0.324	0.110	-0.76	1.27
		DÍA 43	138	2.022	2.170	0.148	0.368	0.090	-0.54	1.92
		DÍA 57	141	2.013	2.185	0.172	0.344	0.160	-0.53	1.08
		DÍA 71	140	2.016	2.194	0.178	0.344	0.120	-0.65	1.15
		DÍA 85	140	2.014	2.245	0.231	0.410	0.175	-0.60	2.37
		DÍA 92	138	2.007	2.211	0.204	0.380	0.150	-0.73	1.74
		DÍA 15	44	3.233	3.237	0.005	0.472	-0.050	-0.81	1.86
		DÍA 29	46	3.261	3.260	-0.001	0.504	-0.090	-0.63	2.11
CVF (L)	PLACEBO (N=46)	DÍA 43	45	3.279	3.330	0.051	0.452	0.010	-0.84	1.50
		DÍA 57	45	3.264	3.279	0.015	0.531	0.000	-0.92	2.15
		DÍA 71	45	3.264	3.299	0.035	0.500	-0.030	-1.15	1.75
		DÍA 85	45	3.264	3.320	0.056	0.493	-0.050	-0.70	2.03
		DÍA 92	43	3.269	3.273	0.005	0.541	-0.050	-1.02	2.19
		DÍA 15	46	3.534	3.626	0.092	0.371	0.100	-0.65	0.99
		DÍA 29	46	3.534	3.646	0.112	0.384	0.060	-0.90	1.12
		DÍA 43	44	3.558	3.710	0.152	0.503	0.115	-0.61	2.54
		DÍA 57	46	3.534	3.726	0.192	0.389	0.135	-0.51	1.10
CAT-354 150 MG (N=51)		DÍA 71	45	3.535	3.694	0.158	0.432	0.040	-0.62	1.15
		DÍA 85	46	3.534	3.655	0.121	0.451	0.020	-0.69	1.48
		DÍA 92	45	3.536	3.723	0.187	0.448	0.140	-0.71	1.81

[1] CAMBIO DESDE VALOR DE REFERENCIA = VALOR DE VISITA ACTUAL - VALOR DE REFERENCIA

Continuación de Tabla 5

PARÁMETRO (UNIDAD)	GRUPO DEL TRATAMIENTO	VISITA	N	MEDIA DE REFERENCIA	MEDIA DE VISITA	CAMBIO DESDE VALOR DE REFERENCIA [1]				
						MEDIA	DE	MED	MÍN MÁX	
CVF (L)	CAT-354 300 MG (N=51)	DÍA 15	50	3.082	3.158	0.076	0.422	0.060	-0.71	1.09
		DÍA 29	49	3.107	3.185	0.077	0.300	0.080	-0.66	0.87
		DÍA 43	47	3.119	3.238	0.119	0.350	0.050	-0.66	0.99
		DÍA 57	48	3.094	3.210	0.116	0.309	0.065	-0.52	0.83
		DÍA 71	48	3.094	3.218	0.125	0.389	0.090	-0.94	1.22
		DÍA 85	47	3.106	3.316	0.210	0.431	0.170	-0.78	1.57
		DÍA 92	48	3.113	3.235	0.122	0.463	0.070	-0.82	1.74
	CAT-354 600 MG (N=47)	DÍA 15	46	3.206	3.310	0.105	0.482	0.040	-0.92	1.40
		DÍA 29	47	3.176	3.371	0.196	0.483	0.130	-0.81	1.36
		DÍA 43	47	3.176	3.341	0.166	0.553	0.050	-1.14	1.82
		DÍA 57	47	3.176	3.324	0.148	0.516	0.170	-1.25	1.23
		DÍA 71	47	3.176	3.344	0.168	0.544	0.040	-1.59	1.47
		DÍA 85	47	3.176	3.387	0.211	0.571	0.190	-0.95	2.43
		DÍA 92	45	3.139	3.330	0.191	0.554	0.220	-1.71	1.71
	CAT-354 TOTAL (N=144)	DÍA 15	142	3.269	3.359	0.090	0.424	0.070	-0.92	1.40
		DÍA 29	142	3.268	3.396	0.128	0.396	0.080	-0.90	1.36
		DÍA 43	138	3.278	3.424	0.145	0.473	0.065	-1.14	2.54
		DÍA 57	141	3.265	3.416	0.152	0.411	0.120	-1.25	1.23
		DÍA 71	140	3.263	3.413	0.150	0.457	0.055	-1.59	1.47
		DÍA 85	140	3.270	3.451	0.181	0.487	0.150	-0.95	2.43
		DÍA 92	138	3.259	3.425	0.166	0.487	0.135	-1.71	1.81

Continuación de Tabla 5

PARÁMETRO (UNIDAD)	GRUPO DEL TRATAMIENTO	VISITA	N	MEDIA DE REFERENCIA	MEDIA DE VISITA	CAMBIO DESDE VALOR DE REFERENCIA [1]				
						MEDIA	DE	MED	MÍN	MÁX
FEP (L/MIN)	PLACEBO (N=46)	DÍA 15	44	283.5	289.9	6.4	53.2	-1.5	-112	168
		DÍA 29	46	284.4	291.8	7.4	49.0	4.5	-58	181
		DÍA 43	45	286.2	305.2	19.0	49.5	12.0	-79	153
		DÍA 57	45	287.2	294.5	7.2	53.6	4.0	-122	172
		DÍA 71	45	287.2	299.9	12.7	60.0	13.0	-123	174
		DÍA 85	45	287.2	301.7	14.5	47.6	7.0	-89	171
		DÍA 92	43	285.9	299.2	13.4	59.7	1.0	-100	202
		DÍA 15	46	338.3	353.5	15.2	51.0	7.0	-82	129
		DÍA 29	46	338.3	357.4	19.1	54.3	13.5	-90	136
CAT-354 150 MG (N=46)	CAT-354 150 MG (N=46)	DÍA 43	44	345.5	364.3	18.8	59.1	11.5	-89	221
		DÍA 57	46	338.3	361.0	22.7	57.3	16.5	-72	164
		DÍA 71	45	341.5	372.8	31.3	59.8	17.0	-97	157
		DÍA 85	46	338.3	365.5	27.2	65.0	17.0	-101	160
		DÍA 92	45	339.2	367.4	28.2	60.6	34.0	-89	149
		DÍA 15	50	289.7	307.0	17.2	58.1	7.5	-170	183
		DÍA 29	49	293.5	311.4	17.9	61.7	13.0	-123	206
		DÍA 43	47	292.1	308.4	16.3	58.7	10.0	-105	203
		DÍA 57	48	289.0	310.3	21.3	60.3	5.0	-93	201
CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 300 MG (N=51)	DÍA 71	48	289.0	313.1	24.1	62.8	23.0	-78	211
		DÍA 85	47	289.3	332.7	43.4	63.7	23.0	-56	237
		DÍA 92	48	292.1	322.4	30.3	62.1	20.5	-127	194
		DÍA 15	46	316.8	340.7	23.8	57.8	25.5	-81	214
		DÍA 29	47	314.0	349.0	35.0	61.1	27.0	-94	197
		DÍA 43	47	314.0	331.8	17.8	58.8	16.0	-98	181
		DÍA 57	47	314.0	340.1	26.1	57.0	32.0	-102	141
		DÍA 71	47	314.0	347.7	33.7	59.9	31.0	-94	164
		DÍA 85	47	314.0	350.3	36.3	77.5	26.0	-114	313
DÍA 92	45	311.8	347.0	35.2	66.7	29.0	-97	237		
CAT-354 600 MG (N=47)	CAT-354 600 MG (N=47)	DÍA 15	46	316.8	340.7	23.8	57.8	25.5	-81	214
		DÍA 29	47	314.0	349.0	35.0	61.1	27.0	-94	197
		DÍA 43	47	314.0	331.8	17.8	58.8	16.0	-98	181
		DÍA 57	47	314.0	340.1	26.1	57.0	32.0	-102	141
		DÍA 71	47	314.0	347.7	33.7	59.9	31.0	-94	164
		DÍA 85	47	314.0	350.3	36.3	77.5	26.0	-114	313
		DÍA 92	45	311.8	347.0	35.2	66.7	29.0	-97	237

[1] CAMBIO DESDE VALOR DE REFERENCIA = VALOR DE VISITA ACTUAL - VALOR DE REFERENCIA

Tabla 6 Cambio desde el valor de referencia en VEF1 y FEP de visita a consultorio el día 92 [1] Población evaluable

VEF1 (L)		CAT-354					CAT-354 TOTAL (N=144)
		PLACEBO (N=46)	150 MG (N=46)	300 MG (N=51)	600 MG (N=47)		
TODOS	N	43	45	48	45	138	
	MEDIA	0.061	0.155	0.210	0.246	0.204	
	DE	0.470	0.345	0.378	0.418	0.380	
	MEDIANA	0.000	0.130	0.165	0.260	0.150	
	MÍN - MÁX	(-0.73-2.10)	(-0.39-1.21)	(-0.73-1.19)	(-0.55-1.74)	(-0.73-1.74)	
	VALOR P [2]		0.289	0.097	0.055	0.044	
SUJETOS CON ASMA ATÓPICA	N	21	23	26	25	74	
	MEDIA	0.172	0.268	0.178	0.189	0.210	
	DE	0.607	0.371	0.414	0.400	0.393	
	MEDIANA	0.060	0.150	0.140	0.170	0.155	
	MÍN - MÁX	(-0.65-2.10)	(-0.30-1.21)	(-0.73-1.19)	(-0.55-1.07)	(-0.73-1.21)	
	VALOR P [2]		0.527	0.970	0.913	0.737	
SUJETOS CON ASMA NO ATÓPICA	N	22	22	22	20	64	
	MEDIA	-0.045	0.036	0.249	0.317	0.194	
	DE	0.259	0.277	0.335	0.439	0.368	
	MEDIANA	-0.020	0.000	0.180	0.290	0.135	
	MÍN - MÁX	(-0.73-0.54)	(-0.39-0.89)	(-0.28-1.04)	(-0.43-1.74)	(-0.43-1.74)	
	VALOR P [2]		0.323	0.002	0.002	0.006	
SUJETOS EN TERCIO MÁS BAJO DE ACQ MEDIO DE REFERENCIA	N	23	19	24	20	63	
	MEDIA	0.127	0.182	0.168	0.266	0.203	
	DE	0.568	0.301	0.339	0.308	0.316	
	MEDIANA	0.050	0.150	0.140	0.370	0.210	
	MÍN - MÁX	(-0.73-2.10)	(-0.35-0.89)	(-0.73-0.97)	(-0.43-0.67)	(-0.73-0.97)	
	VALOR P [2]		0.708	0.764	0.355	0.434	
SUJETOS EN TERCIO INTERMEDIO DE ACQ MEDIO DE REFERENCIA	N	8	10	12	13	35	
	MEDIA	0.074	0.165	0.269	0.141	0.192	
	DE	0.260	0.299	0.457	0.357	0.374	

Continuación de Tabla 6: Cambio desde el valor de referencia en VEF1 y FEP de visita a consultorio el día 92 [1] Población evaluable

VEF1 (L)	PLACEBO (N=46)	CAT-354 150 MG (N=46)	CAT-354 300 MG (N=51)	CAT-354 600 MG (N=47)	CAT-354 TOTAL (N=144)
SUJETOS EN TERCIO INTERMEDIO DE ACQ MEDIO DE REFERENCIA	0.005 (-0.23-0.54)	0.125 (-0.27-0.71) 0.506	0.200 (-0.57-1.04) 0.290	0.130 (-0.46-1.07) 0.652	0.140 (-0.57-1.07) 0.404
SUJETOS EN TERCIO MÁS ALTO DE ACQ MEDIO DE REFERENCIA	12 -0.073 0.358 -0.140 (-0.65-0.66)	16 0.116 0.429 0.030 (-0.39-1.21) 0.260	12 0.237 0.390 0.135 (-0.12-1.19) 0.055	12 0.326 0.611 0.140 (-0.55-1.74) 0.064	40 0.215 0.476 0.075 (-0.55-1.74) 0.059
SUJETOS CON % DE VEF1 DE REFERENCIA PREVISTO DE 1<= 60%	19 0.154 0.596 0.030 (-0.65-2.10)	22 0.128 0.326 0.130 (-0.35-0.89) 0.858	22 0.289 0.322 0.210 (-0.22-1.04) 0.364	24 0.378 0.446 0.285 (-0.46-1.74) 0.116	68 0.268 0.381 0.200 (-0.46-1.74) 0.316
SUJETOS CON ALTA DOSIS DE ICS U OCS EN EL VALOR DE REFERENCIA	11 0.209 0.756 -0.030 (-0.73-2.10)	17 0.182 0.301 0.150 (-0.39-0.89) 0.708	13 0.122 0.455 0.000 (-0.39-1.21) 0.675	16 0.313 0.481 0.370 (-0.28-1.04) 0.729	46 0.186 0.435 0.115 (-0.55-1.74) 0.894

[1] CAMBIO DESDE VALOR DE REFERENCIA = VALOR DE VISITA ACTUAL - VALOR DE REFERENCIA

[2] LOS VALORES P SE CALCULAN UTILIZANDO UN ANÁLISIS DE VARIANZA QUE SE REFIERE A LISTADO(S) DE DATOS DE RESPALDO 16

La magnitud del cambio de la media desde el valor de referencia en VEF₁ de 0.186 L en sujetos que recibieron altas dosis de corticosteroides inhalados y/o corticosteroides orales como terapia de base para el control del asma en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado fue similar en comparación con la población de estudio general (esta diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo de placebo).

5 VEF₁, CVF y FEP antes del broncodilatador mejoraron en todos los grupos de tralokinumab en el periodo de tratamiento de 12 semanas en comparación con el placebo (tabla 8). Los aumentos en el porcentaje de la media [DE] desde el valor de referencia a la semana 13 en VEF₁ (12.5% [20.7%] vs 4.3% [29.4%]) y CVF (7.1% [16.8%] vs 1.5% [21.0%]) fueron mayores para el tralokinumab con respecto al placebo. El efecto en VEF₁ fue evidente en 2 semanas y persistió hasta la semana 24 (figura 12). En la semana 13 una respuesta a la dosis fue evidente, aunque se observaron aumentos en VEF₁ cualitativamente similares en los grupos de tralokinumab de 300 y 600 mg durante las últimas 6 semanas del tratamiento. Se vieron aumentos en porcentaje de la media similares [DE] de VEF₁ en la semana 13 en sujetos con asma atópica (12.9% [21.2%]) y no atópica (12.2% [20.2%]) que recibieron tralokinumab.

15 En la figura 14 se presentan los cambios en VEF₁ en aquellos sujetos que proporcionaron una muestra de esputo en el valor de referencia, estratificados por la presencia o ausencia de IL-13. En la semana 13 la mejora en la media [DE] en el IL-13 en esputo positivo (≥ 1 pg/mL) del grupo de tralokinumab (9.9 [11.4] % n=11) fue mayor que el placebo (3.9 [9.0] % n=15) o IL-13 en esputo negativo (<1 pg/mL) del grupo de tralokinumab (2.9 [8.9] % n=26).

Uso del agonista β_2 de rescate

20 La Tabla 7 resume el uso del agonista beta2 de rescate y la proporción de días sin medicación de alivio en comparación con la semana precedente al valor de referencia y la semana precedente al día 92 del estudio en los grupos de placebo y tralokinumab SC. El número medio de disparos con agonista beta2 de rescate fue similar en ambos puntos de tiempo en el grupo de placebo (2.58 disparos en el valor de referencia y 2.5 disparos el día 92 del estudio). En contraste, el número medio de disparos con agonista beta2 de rescate fue menor el día 92 del estudio en comparación con el valor de referencia en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC (2.48 disparos en el valor de referencia y 1.8 disparos el día 92 del estudio).

25 La proporción media de los días sin medicación de alivio en una semana en el grupo de placebo fue de 13.2% en el valor de referencia y 22.0% el día 92 del estudio por una diferencia de 8.8%. En el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado, la proporción media de los días sin medicación de alivio en una semana fue de 17.4% en el valor de referencia y 38.7% el día 92 del estudio por una diferencia de 21.3%.

30 Los sujetos en el grupo de tralokinumab combinado mostraron una reducción en la media [DE] significativamente mayor en el uso de agonista β_2 en comparación con el placebo en la semana 13 (-0.68 [1.45] vs -0.10 [1.49] disparos/día; p=0.020) y semana 24 (-0.73 [1.57] vs -0.05 [1.87] disparos/día; p=0.025). La proporción media de los días/semana sin medicación de alivio aumentó durante el estudio en los grupos de tralokinumab combinado con respecto al placebo (17.4% vs 13.2%, 38.7% vs 22.0%, 38.6% vs 28.6% en el valor de referencia, semana 13, semana 24, respectivamente).

35 Tabla 7 Resumen del uso de Agonista Beta2 de Rescate y los días sin medicación de alivio en el valor de referencia y día 92 del estudio (Población evaluable)

Parámetro	Placebo (N=46)	TRALOKINUMAB SC			
		150 mg (N=46)	300 mg (N=51)	600 mg (N=47)	Combinado (N=144)
Uso de agonista Beta2 de rescate (Número promedio de disparos)					
Valor de referencia					
N	46	46	51	47	144
Media	2.58	2.84	2.04	2.62	2.48
DE	1.70	2.03	1.51	1.96	1.86
Mediana	2.14	2.07	1.86	2.00	2.00
Mín-Máx	(0.0-7.4)	(0.0-7.7)	(0.0-6.6)	(0.0-9.1)	(0.0-9.1)
Días 86-92 del estudio					

Parámetro	Placebo (N=46)	TRALOKINUMAB SC			
		150 mg (N=46)	300 mg (N=51)	600 mg (N=47)	Combinado (N=144)
N	46	46	50	47	143
Media	2.5	2.0	1.8	1.7	1.8
DE	2.3	2.1	2.0	1.7	2.0
Mediana	2.0	1.8	1.3	1.7	1.4
Mín-Máx	(0-8)	(0-8)	(0-10)	(0-6)	(0-10)
Proporción de días sin medicación de alivio en una semana (%)					
Valor de referencia					
N	46	46	51	47	144
Media	13.2	12.1	24.1	15.3	17.4
DE	24.8	25.5	34.6	28.1	30.1
Mediana	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mín-Máx	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)
Días 86-92 del estudio					
N	46	46	50	47	143
Media	22.0	37.3	40.6	38.0	38.7
DE	36.5	43.3	43.6	45.2	43.8
Mediana	0.0	0.0	28.6	0.0	0.0
Mín-Máx	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)	(0-100)

Máx = máximo; Mín = mínimo; N = número; FEP = flujo espiratorio pico; DE = desviación estándar.

Conclusiones sobre la eficacia

- 5 Se vio un aumento estadísticamente significativo en VEF₁ desde el valor de referencia en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado en comparación con el placebo el día 92 del estudio. La magnitud de este cambio (0.204 L o 12.2%) es clínicamente importante, particularmente dado que se observó además de los medicamentos controladores del asma actualmente disponibles. Se observó el efecto del tratamiento independientemente del estado atópica y también en sujetos que recibieron altas dosis de corticosteroides y/o esteroides orales.

Se cree que el aumento en VEF₁ depende de la dosis, con los mayores aumentos vistos en los grupos de tratamiento de tralokinumab SC de 600 y 300 mg.

- 10 También se observaron aumentos del valor de referencia en FEP y CVF en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado.

Se observó una reducción en el requisito para el uso de agonista beta2 de acción corta adicional en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado que es coherente con la mejora en VEF₁ descrita anteriormente.

Criterio de valoración primario - cambio en la puntuación ACQ-6 desde el valor de referencia a la semana 13

- 15 La puntuación media de ACQ-6 mejoró desde el valor de referencia a la semana 13 en todos los grupos de tratamiento (tabla 8; figura 11), con 84/ 144 (58.3%) de tralokinumab y 24/ 46 (52.2%) de placebo mostrando los sujetos una mejora de ≥ 0.5 . La reducción de la media [DE] en el grupo tralokinumab combinado (-0.76 [1.04]) en la semana 13 no fue diferente del placebo (-0.61 [0.90]; p=0.375). La diferencia (95% IC) entre los grupos de

tratamiento en cambio desde el valor de referencia fue -0.15 ($-0.49, 0.19$). Las reducciones en la puntuación ACQ-6 se mantuvieron en la semana 24 en ambos grupos aunque no hubo diferencia en la media [DE] entre los grupos de tralokinumab (-0.79 [0.98]) y de placebo (-0.60 [1.00]; $p=0.256$).

5 Sin embargo, se observó una diferencia en la puntuación ACQ-6 en aquellos sujetos que proporcionaron una muestra de esputo en el valor de referencia, estratificados por la presencia o ausencia de IL-13, esto se presenta en la figura 13; la reducción de la media [DE] de la semana 13 en ACQ-6 en el IL-13 en esputo positivo (≥ 1 pg/mL) del grupo de tralokinumab (-0.97 [0.98] $n=11$) fue mayor que la del placebo (-0.43 [0.70] $n=17$) o IL-13 en esputo negativo (< 1 pg/mL) del grupo tralokinumab (-0.62 [0.85] $n=28$).

10 Tabla 8. Resumen del cambio desde el valor de referencia en la puntuación media de ACQ-6 y los parámetros de espirometría en las visitas de consultorio en la semana 13 (población evaluable).

ES 2 645 368 T3

	Placebo	Tralokinumab			
		150 mg	300 mg	600 mg	Tralokinumab combinado
Cambio de la puntuación media de ACQ-6 de referencia					
n	46	46	51	47	144
Media (DE)	-0.61 (0.90)	-0.73 (1.12)	-0.70 (0.93)	-0.86 (1.09)	-0.76 (1.04)
Diferencia (95% IC)*	-	-0.12 (-0.54, 0.30)	-0.09 (-0.46, 0.28)	-0.25 (-0.66, 0.16)	-0.15 (-0.49, 0.19)
Valor P †	-	0.573	0.640	0.224	0.375
Cambio de VEF₁ (L) del valor de referencia					
n	42	44	49	44	137
Media (DE)	0.06 (0.48)	0.16 (0.35)	0.21 (0.37)	0.26 (0.41)	0.21 (0.38)
Diferencia (95% IC)*	-	0.09 (-0.09, 0.27)	0.15 (-0.03, 0.32)	0.20 (0.01, 0.39)	0.15 (-0.01, 0.31)
Valor P †	-	0.299	0.102	0.041	0.072
Cambio de % de la media (DE)§	4.3 (29.4)	8.1 (17.5)	13.3 (21.8)	16.1 (22.0)	12.5 (20.7)
Cambio de CVF (L) del valor de referencia					
n	42	44	49	44	137
Media (DE)	0.00 (0.55)	0.18 (0.45)	0.12 (0.46)	0.21 (0.54)	0.17 (0.48)
Diferencia (95% IC)*	-	0.18 (-0.04, 0.39)	0.12 (-0.09, 0.33)	0.21 (-0.03, 0.44)	0.17 (-0.01, 0.34)
Valor P †	-	0.100	0.261	0.082	0.059
Cambio de % de la media (DE)§	1.5 (21.0)	6.4 (15.0)	5.5 (16.4)	9.6 (18.8)	7.1 (16.8)
Cambio de FEP (L/min) del valor de referencia					
n	42	44	49	44	137
Media (DE)	14.2 (60.1)	27.5 (61.1)	30.0 (61.5)	38.2 (64.3)	31.8 (62.0)
Diferencia (95% IC)*	-	13.3 (-12.7, 39.3)	15.8 (-9.7, 41.2)	24.0 (-2.7, 50.7)	17.6 (-3.8, 39.0)
Valor P †	-	0.313	0.222	0.078	0.107
Cambio de % de la media (DE)§	5.4 (23.6)	11.0 (23.6)	14.1 (27.5)	16.5 (25.7)	13.9 (25.6)

ACQ-6 = Cuestionario de Control del Asma, media de puntuaciones de 6 ítems individuales. IC = intervalo de confianza. VEF₁ = volumen espiratorio forzado en 1 s. CVF = capacidad vital forzada. FEP = flujo espiratorio pico. DE = desviación estándar. *Diferencia en el cambio de la media desde el valor de referencia: tralokinumab–placebo. Los valores p † se basaron en el análisis de la varianza. ‡Los valores p se calcularon utilizando una prueba t de 2 muestras. §Cambio desde el valor de referencia: valor de la visita actual - valor de referencia

Conclusiones de seguridad y tolerabilidad

La mayoría de los sujetos recibió las 7 dosis del producto en fase de investigación y existió una baja incidencia de sujetos que abandonaron el estudio. El tralokinumab administrado como una inyección SC en dosis de 150, 300 y 600 mg semana por medio durante 12 semanas fue generalmente bien tolerado. No se identificaron mayores cuestiones de seguridad.

Seguimiento después del tratamiento

A todos los sujetos se les dio seguimiento durante 12 semanas después de la última dosis del producto en fase de investigación y se llevó a cabo una espirometría el día 127 y día 169. Los aumentos en VEF₁ que se observaron en sujetos tratados con tralokinumab el día 92 se mantuvieron a ambos puntos de tiempo después de realizado. El cambio de la media desde el valor de referencia en VEF₁ el día 169 fue de 0.101 L en el grupo de placebo y 0.218 L en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC combinado (p = 0.096). Los aumentos numéricos en CVF y FEP observados el día 92 también se mantuvieron al día 169. Este hallazgo sugiere que los efectos beneficiosos de tralokinumab en la función de los pulmones pueden ser sostenidos por un periodo prolongado después de finalizado el tratamiento (ver figuras 10a y 10b).

Resumen

Se observó evidencia de un efecto clínico después de la adición de tralokinumab a los medicamentos para el asma estándares en sujetos con asma descontrolada, moderada a grave y persistente. La señal más convincente fue el aumento estadísticamente significativo en VEF₁ el día 92 que también fue confirmado por las mejoras en CVF, FEP y la reducción en el uso de agonista beta2 de acción corta. La mejora en la obstrucción de flujo de aire se observó tan pronto como el día 15 después de la asignación aleatoria. En lo que respecta a la diferenciación entre las dosis de tralokinumab, los efectos del tratamiento más grandes se observaron en un grupo de tratamiento de tralokinumab SC de 600 mg pero los cambios clínicamente importantes en VEF₁ también se observaron en el grupo de tratamiento de tralokinumab SC de 300 mg. La mejora en VEF₁ en el grupo de tratamiento de tralokinumab se mantuvo en el periodo de seguimiento de 12 semanas después del tratamiento. Un subconjunto de sujetos estratificados en IL-13 en esputo positivo o negativo demostró una asociación entre la presencia de IL-13 en esputo y la respuesta a tralokinumab evaluada por ACQ-6.

Un cuerpo de evidencia en crecimiento implica IL-13 como un mediador fundamental en el desarrollo y mantenimiento del asma. Este estudio investigó el efecto aditivo de tralokinumab, un anticuerpo monoclonal de IgG4 humana que neutraliza IL-13 potente y específico, en la terapia controladora del asma actualmente disponible, en sujetos con asma descontrolada moderada a grave. Los aumentos en VEF₁ y CVF y la reducción en el uso de agonistas β_2 de acción corta en sujetos tratados con tralokinumab son indicativos de un efecto del tratamiento. La magnitud del aumento en VEF₁ se aproxima a la diferencia importante mínima de 10% (Reddel et al., (2009)) que sugiere que este anticuerpo es capaz de administrar un beneficio clínicamente importante.

El uso de tralokinumab resultó en una reducción en la necesidad de agonistas β de acción corta de "rescate" (SABA) que es coherente con la mejora observada en VEF₁. El mayor tamaño de efecto se observó en el grupo de tratamiento de 600 mg. El efecto beneficioso en VEF₁ se observó independientemente de un estado atópica en el valor de referencia y también en sujetos que recibieron altas dosis de corticosteroides inhalados y/o esteroides orales y persistieron durante 12 semanas después del último tratamiento.

Debido a que el asma es una enfermedad heterogénea, es importante la identificación de subgrupos de pacientes o características individuales de paciente/enfermedad al proporcionar un beneficio óptimo con productos bioterapéuticos que, por diseño, se dirigen a mecanismos específicos. Postulamos que los sujetos que tienen IL-13 de las vías respiratorias regulada hacia arriba pueden beneficiarse mejor del tratamiento con la terapia neutralizante de IL-13. Exploramos este concepto en nuestro estudio al examinar 56 sujetos que suministraron una muestra de esputo de referencia. Cuando los sujetos se estratificaron en IL-13 en esputo positivo o negativo existió una asociación entre la presencia de IL-13 y la respuesta a tralokinumab (figuras 13 y 14). Todos estos datos demuestran que los sujetos con IL-13 de pulmón regulada hacia arriba reciben los mayores beneficios clínicos de las terapias que neutralizan IL-13 tales como tralokinumab.

Ejemplo 2: Medición de IL-13 en esputoDescripción del ensayo

Se midió el IL-13 libre utilizando la tecnología Luminex (Millipore, Billerica, MA). Se suministraron reactivos necesarios en el kit de ensayo, todos los pasos se llevaron a cabo a temperatura ambiente, y la placa de ensayo se selló y se ubicó en un agitador de placas con agitación moderada para todos los pasos de incubación. Brevemente, los pocillos se pre-humedecieron con un 200 μ l/pocillo en solución amortiguadora de ensayo durante \geq 10 minutos. Se preparó una perla conjugada por anticuerpos anti-IL-13 en solución amortiguadora de disolución de perlas y se agregó a la placa de ensayo a 25 μ l/pocillo; se aplicó un vacío para retirar la solución amortiguadora de disolución de perlas. Los estándares de referencia (ER), controles de calidad (CC), y control negativo (CN) preparados en la solución amortiguadora del ensayo se agregaron a la placa de ensayo a 25 μ l/pocillo. Se agregaron muestras de

prueba (suero puro) a 25µl/pocillo. La placa de ensayo se incubó durante 60 ± 10 minutos. Se retiraron analitos no unidos mediante el lavado de la placa dos veces con solución amortiguadora de lavado 1x. Para detectar el analito unido, se agregó el anticuerpo de detección anti-IL-13 conjugado por biotina y se incubó la placa de ensayo durante 60 ± 10 minutos. Luego se agregó tinción de Estreptavidina conjugada por PE (SA-PE) en 25µl/pocillo y la placa de ensayo se incubó durante 30 ± 5 minutos adicionales. Se retiró la tinción y el anticuerpo de detección en exceso mediante el lavado de la placa dos veces con solución amortiguadora de lavado 1x. Se agregó fluido de vaina Luminex a 150µl/pocillo y la placa se ubicó en un agitador de placas durante ≥ 5 minutos antes de las lecturas. La intensidad fluorescente, medida en el lector de placas Luminex200, fue proporcional a la concentración de IL-13 en la muestra. La presencia de ≥1pg/ml IL-13 en esputo de un sujeto con asma fue indicativo que el sujeto tenía IL-13 detectable en esputo ("IL-13 en esputo positivo"). Un valor de <1 pg/ml IL-13 en esputo fue indicativo que el sujeto no tenía IL-13 detectable en esputo y de este modo el sujeto fue "IL-13 en esputo negativo".

Reactivos

1. MPXHCYTO-60K (Luminex Kit Cat# MPXHCYTO-60K):

Placa de ensayo de filtro: Cat# MX-PLATE

15 Perlas conjugadas con anticuerpos anti-IL-13: Cat# MXHIL-13, región de perlas 50, 50x solución concentrada

Estándares de referencia, rh IL-13: Cat# MXH8060

Control de calidad N°1 y N°2: MXH6060 y MXH6060-2

Anticuerpo de detección anti-IL-13 conjugado con biotina: Cat# MXH1060-1, 1x solución concentrada

20 Tinción de detección de Estreptavidina-Ficoeritrina: Cat# L-SAPE9, 1x solución concentrada

Soluciones amortiguadoras: Solución amortiguadora de ensayo (1x), Solución amortiguadora de disolución de perlas (1x), Solución amortiguadora de lavado (25x)

2. Fluido de vaina Luminex Cat# 40-50000

Protocolo del ensayo

25 Los reactivos del ensayo se equilibraron a temperatura ambiente. Una alícuota de 200µl de la solución amortiguadora de ensayo se transfirió a cada pocillo de una placa de filtro de 96 pocillos, la placa se selló e incubó en una agitadora de placas durante ≥ 10 minutos. Se prepararon ocho niveles de estándar de referencia (ER) mediante la disolución de los estándares de referencia IL-3 humano recombinante en solución amortiguadora de ensayo. Se utilizaron las siguientes concentraciones: 2500.0, 833.3, 277.8, 92.6, 30.9, 10.3, 3.4 y 1.1 pg/ml. Se prepararon 3 niveles de control de calidad (CC) en solución amortiguadora de ensayo. Se utilizaron las siguientes concentraciones: 1000.0, 10.0 pg/ml. El control negativo (CN) (0.0 ng/ml) se preparó con la solución amortiguadora de ensayo. Las muestras de suero de prueba se descongelaron sobre hielo y se sometieron a agitación vertical brevemente. La perla conjugada por anticuerpos anti-IL-13 se diluyó 1:50 en solución amortiguadora de disolución de perlas. Se aplicó un vacío para retirar la solución amortiguadora, el fondo de la placa se transfirió en papel absorbente. Una alícuota de 25µl/pocillo de la solución de perla diluida se transfirió a la placa. Se aplicó vacío a la placa como se mencionó anteriormente. Las alícuotas de 25µl/pocillo de las muestras de ER, CC, CN, y suero se transfirieron a la placa; la cual luego se selló e incubó durante 60 ± 10 minutos en una plataforma rotatoria con agitación moderada. La solución amortiguadora de lavado 1X se preparó a partir de stock de solución amortiguadora de lavado 25X. La placa se lavó dos veces con 200µl/pocillo de solución amortiguadora de lavado 1X. Una alícuota de 25µl/pocillo del anticuerpo de detección anti-IL-13 conjugado por biotina se transfirió a la placa; la placa se selló e incubó durante 60 ± 10 minutos en una plataforma rotatoria con agitación moderada. Una alícuota de 25µl/pocillo de la tinción de Estreptavidina se transfirió a la placa; la placa se selló e incubó durante 30 ± 5 minutos en una plataforma rotatoria con agitación moderada. La placa se lavó dos veces con 200µl/pocillo de solución amortiguadora de lavado 1X. Una alícuota de 150µl/pocillo del fluido de vaina Luminex se transfirió a la placa y la placa se agitó en un agitador de placas durante ≥ 5 minutos. La placa se leyó en la lectora de placas Luminex200 Plate.

Ejemplo 3

50 Este es un estudio de fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de brazos paralelos, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de dos regímenes de tratamiento SC de tralokinumab en sujetos adultos con asma descontrolada y grave que requieren una dosis alta de ICS y LABA con o sin medicamentos controladores adicionales (dosis alta de ICS definida como una dosis diaria total > 500 µg de inhalador de polvo seco [DPI] de fluticasona o > 440 µg de inhalador de dosis medida [MDI]; GINA, 2009; Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, 2007). Los sujetos serán aleatorizados en una relación 1:1 con uno de 2 cohortes (Cohorte 1 o Cohorte 2).

Dentro de cada cohorte, los sujetos serán aleatorizados en una relación 2:1 para recibir tralokinumab (300 mg) o placebo de la siguiente manera:

Cohorte 1: Tralokinumab 300 mg (n = 130) o Placebo (n = 65) como 2 inyecciones SC cada 2 semanas (Q2W) durante 50 semanas por un total de 26 dosis

- 5 Cohorte 2: Tralokinumab 300 mg (n = 130) o Placebo (n = 65) como 2 inyecciones SC Q2W durante 12 semanas seguido por cada 4 semanas (Q4W) durante 38 semanas por un total de 16 dosis

Los sujetos se estratificaron en la selección según el número de exacerbaciones de asma en los últimos 12 meses (2 con respecto a > 2 pero ≤ 6 exacerbaciones) y mediante el uso de corticosteroides orales crónicos (OCS) (presencia con respecto a ausencia).

- 10 Un periodo de selección/inicial de 5 semanas (Semana -5 a -1 [Día -1]) precederá a la administración del producto en fase de investigación. Comenzando en la Semana -4 (Día -28), los sujetos recibirán un producto de combinación de dosis fija de fluticasona/salmeterol, ya sea como un MDI (230µg/21 µg) en una dosis de 2 inhalaciones dos veces por día o como una DPI (500 µg/50 µg) en una dosis de una inhalación dos veces por día. A los sitios/sujetos se les permitirá usar cualquiera de las presentaciones de fluticasona/salmeterol si está aprobado y disponible para su uso en su país. Si el sujeto también está tomando medicamentos controladores del asma adicionales (incluyendo modificadores de leucotrieno, teofilina, cromones, o OCS ≤ 20 mg/día), luego estos medicamentos deben continuarse en una dosis estable durante el periodo de selección/inicial. Durante el estudio, los sujetos pueden usar una terapia de analgésicos inhalados (por ejemplo, agonista β₂ de acción corta o anticolinérgico de acción corta) en una base a lo requerido como se documentó en su Plan de Acción para el Asma Personalizado.

- 20 Los sujetos continuarán recibiendo el mismo producto de combinación de dosis fija de fluticasona/salmeterol con o sin medicamentos controladores del asma adicionales en una dosis estable durante el periodo de tratamiento y en la semana 53. Los sujetos que experimenten una exacerbación del asma durante el periodo de tratamiento serán tratados adecuadamente y permanecerán en el estudio. Los sujetos regresarán a la clínica en la semana 53 para una evaluación de los criterios de valoración de eficacia. Los sujetos tendrán 3 visitas de seguimiento adicionales en las semanas 59, 67 y 75. Después de la visita de la semana 53, los medicamentos de base pueden cambiarse como se considere necesario por el investigador. Como parte del estudio, sitios seleccionados tomarán parte en un sub-estudio utilizando un escáner CT para medir los cambios estructurales de la pared de flujo de aire potenciales incluyendo el grosor de la pared de flujo de aire. Los sitios se seleccionarán según su capacidad y voluntad de llevar a cabo los escaneos. La participación en este sub-estudio es opcional para sujetos en los sitios seleccionados. Un número adecuado de sitios se identificarán con el fin de dirigir el reclutamiento de aproximadamente 40 sujetos en cada uno de los 2 cohortes para el sub-estudio CT. Los sujetos estarán en el estudio durante 79 semanas, incluyendo un periodo de selección/inicial de 5 semanas (Semana -5 a Semana -1), un periodo de tratamiento de 48- o 50- semanas (Semanas 1-51 para el Cohorte 1 y Semanas 1-49 para el Cohorte 2), y un periodo de seguimiento de 24 semanas (Semanas 51-75).

35 Población de sujetos

Los sujetos en este estudio serán adultos con 18-75 años de edad con asma descontrolada y grave que requieren una dosis alta de ICS y LABA con o sin medicamentos controladores adicionales.

Régimen de tratamiento

- 40 Un total de 390 sujetos serán aleatorizados en una relación 1:1 con uno de los 2 cohortes. Dentro de cada cohorte, los sujetos serán aleatorizados en una relación 2:1 para recibir tralokinumab SC (300 mg) o placebo. El producto en fase de investigación (tralokinumab o placebo) se administrará como 2 inyecciones SC de 1 mL ya sea de Q2W durante 50 semanas por un total de 26 dosis (Cohorte 1) o Q2W durante 12 semanas seguido de Q4W durante 38 semanas por un total de 16 dosis (Cohorte 2).

Referencias

- 45 Blease. Therapeutics targeting IL-13 for the treatment of pulmonary inflammation and airway remodelling. Current Opinion in Investigational Drugs. 2008, 9(11):1180-1184.

Bree A, Schlerman FJ, Wadanoli M, Tchistiakova L, Marquette K, Tan X-Y, Jacobson BA, Widom A, Cook TA, Wood N, Vunnum S, Krykbaev R, Xu X, Donaldson DD, Goldman SJ, Sypek J, Kasaian MT (2007) IL-13 blockade reduces lung inflammation after ascaris suum challenge in cynomolgus monkeys. J. Allergy Clin. Immunol. 119(5) 1251-7.

- 50 GINA Guidelines 2009: GINA report, Global strategy for asthma management and prevention.

<http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??i1=2&i2=1&intId=1561>

Grunig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, Sheppard D, Mohrs M, Donaldson DD, Locksley RM, Corry DB. Requirement for IL-13 Independently of IL-4 in Experimental Asthma. Science 1998; 226:1-3.

- Heinzmann A, Mao XQ, Akaiwa M, Kreomer RT, Gao PS, Ohshima K, Umeshita R, Abe Y, Braun S, Yamashita T, Roberts MH, Sugimoto R, Arima K, Arinobu Y, Yu B, Kruse S, Enomoto T, Dake Y, Kawai M, Shimazu S, Sasaki S, Adra CN, Kitaichi M, Inoue H, Yamauchi K, Tomichi N, Kurimoto F, Hamasaki N, Hopkin JM, Izuhara K, Shirakawa T, Deichmann KA. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum Mol Genet.* 2000; 9(4): 549-59.
- Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol.* 2003. 111(4): p. 677-90.
- Howard TD, Whittaker PA, Zaiman AL, Koppelman GH, Xu J, Hanley MT, Meyers DA, Postma DS, Bleecker ER. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001; 25(3): 377-84.
- Howard TD, Koppelman GH, Xu J, Zheng SL, Postma DS, Meyers DA, Bleecker ER. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet.* 2002; 70(1): 230-6.
- Huang S-K, Xiao H-Q, Kleine-Tebbe J, Paciotti Gi, Marsh DG., Lichtenstein LM, and Liu MC. *J Immunol.* 1995; 155(5): 2688-2694
- Humbert M, Durham SR, Kimmitt P, Powell N, Assoufi B, Pfister R, Menz G, Kay AB, Corrigan CJ. Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL-13 in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99(5): 657-65.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999; 14: 902-7.
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006; 100: 616-21.
- Kauppi P, Lindblad-Toh K, Sevon P, Toivonen HT, Rioux JD, Villapakkam A, Laitinen LA, Hudson TJ, Kere J, Laitinen T. A second-generation association study of the 5q31 cytokine gene cluster and the interleukin-4 receptor in asthma. *Genomics.* 2001 Sep;77(1-2):35-42.
- Komai-Koma M, McKay A, Thomson L, McSharry C, Chalmers GW, Liew FY, Thomson NC. Immuno-regulatory cytokines in asthma: IL-15 and IL-13 in induced sputum. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31(9): 1441-8.
- Kotsimbos TC, Ernst P, Hamid QA. Interleukin-13 and interleukin-4 are coexpressed in atopic asthma. *Proc Assoc Am Physicians.* 1996; 108(5): 368-73.
- Kroegel, Julius, Matthys, Virchow, Luttmann. Endobronchial secretion of interleukin-13 following local allergen challenge in atopic asthma: relationship to interleukin-4 and eosinophil counts. *Eur Respir J.* 1996; 9: 899.
- Liu X, Nickel R, Beyer K, Wahn U, Ehrlich E, Freidhoff LR, Björkstén B, Beatty TH, Huang SK. An IL13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS-90). *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106(1 Pt 1): 167-70.
- Naseer T, Minshall EM, Leung DY, Laberge S, Ernst P, Martin RJ, Hamid Q. Expression of IL-12 and IL-13 mRNA in asthma and their modulation in response to steroid therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(3): 845-51.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al.. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99.
- Saha SK, Berry MA, Parker D, Siddiqui S, Morgan A, May R, Monk P, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID, Brightling CE. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Mar;121(3):685-91.
- Singh et al. A phase 1 study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of repeat dosing with a human IL-13 antibody (CAT-354) in subjects with asthma. *BMC Pulmonary Medicine.* 2010, 10(1):3.
- Tamura K, Suzuki M, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Linkage and association studies of STAT6 gene polymorphisms and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 May;131(1):33-8.
- van der Pouw Kraan TC, van Veen A, Boeije LC, van Tuyl SA, de Groot ER, Stapel SO, Bakker A, Verweij CL, Aarden LA, van der Zee JS. An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immun.* 1999; 1(1): 61-5.

Venkayya R, Lam M, Willkom M, Grünig G, Corry DB, Erle DJ. The Th2 lymphocyte products IL-4 and IL-13 rapidly induce airway hyperresponsiveness through direct effects on resident airway cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002; 26(2): 202-8.

5 Vladich FD, Brazille SM, Stern D, Peck ML, Ghittoni R, Vercelli D. IL-13 R130Q, a common variant associated with allergy and asthma, enhances effector mechanisms essential for human allergic inflammation. *J Clin Invest.* 2005; 115(3): 747-54.

Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, Donaldson D. Interleukin-13: Central mediator of allergic asthma *Science* 1998; 282 : 2258-2261.

10 Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al.. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999; 103: 779-88.

Información del listado de secuencias

Tralokinumab (BAK502G9, CAT-354):

SEQ ID NO: 7 es HCDR1;

15 SEQ ID NO: 8 es HCDR2;

SEQ ID NO: 9 es HCDR3;

SEQ ID NO: 10 es LCDR1;

SEQ ID NO: 11 es LCDR2; y

SEQ ID NO: 12 es LCDR3.

20 SEQ ID NO: 15 es fragmento VH

SEQ ID NO: 16 es fragmento VL

Variantes de Tralokinumab (HCDR1, 2, 3, LCDR1, 2, 3)

BAK278D6 (SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6)

BAK1183H4 (SEQ ID NOS: 97, 98, 99, 100, 101, 102),

25 BAK1167F02 (SEQ ID NOS: 64, 65, 66, 67, 68, 69),

BAK1183H4 (SEQ ID NOS: 91, 92, 93, 94, 95, 96),

BAK1166G02 (SEQ ID NOS: 67, 68, 69, 70, 71, 72),

BAK1167F04 (SEQ ID NOS: 85, 86, 87, 88, 89, 90),

BAK1184C8 (SEQ ID NOS: 73, 74, 75, 76, 77, 78),

30 BAK1185E1 (SEQ ID NOS: 79, 80, 81, 82, 83, 84), y

BAK1185F8(SEQ ID NOS: 103, 104, 105, 106, 107, 108).

Variantes de tralokinumab (VH, VL)

BAK278D6 (VH SEQ ID NO: 13, VL SEQ ID NO: 14)

BAK1183H4 (VH SEQ ID NO: 37, VL SEQ ID NO: 38),

35 BAK1167F02 (VH SEQ ID NO: 35, VL SEQ ID NO: 36),

BAK1183H4 (VH SEQ ID NO: 41, VL SEQ ID NO: 42),

BAK1166G02 (VH SEQ ID NO: 53, VL SEQ ID NO: 54),

BAK1167F04 (VH SEQ ID NO: 43, VL SEQ ID NO: 44),

BAK1184C8 (VH SEQ ID NO: 45, VL SEQ ID NO: 46),

BAK1185E1 (VH SEQ ID NO: 47, VL SEQ ID NO: 48),

BAK1185F8 (VH SEQ ID NO: 49, VL SEQ ID NO: 50).

BAK278D6

CADENA PESADA

- 5 CDR1- SEQ ID NO 1: NYGLS
- CDR2- SEQ ID NO 2: WISANNGDTNYGQEFQG
- CDR3- SEQ ID NO 3: DSSSNWARWFFDL

BAK278D6

CADENA LIVIANA

- 10 CDR1- SEQ ID NO 4: GGNNIGSKLVH
- CDR2- SEQ ID NO 5: DDGDRPS
- CDR3- SEQ ID NO 6: QVWDTGSDPVV

BAK502G9

CADENA PESADA

- 15 CDR1-SEQ ID NO 7: NYGLS
- CDR2-SEQ ID NO 8: WISANNGDTNYGQEFQG
- CDR3-SEQ ID NO 9: DSSSSWARWFFDL

CADENA LIVIANA

- CDR1-SEQ ID NO 10: GGNIIGSKLVH
- 20 CDR2-SEQ ID NO 11: DDGDRPS
- CDR3-SEQ ID NO 12: QVWDTGSDPVV

BAK278D6

DOMINIO DE CADENA PESADA

SEQ ID NO 13:

- 25 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFRNYGLSWVRQAPGQGLEWMGWISANNGDTNYGQEFQGRITMTTETS
TNTAHMELRSLRSDDTAVYYCVRDSSSNWARWFFDLWGKGMTVTVSS

BAK278D6

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

SEQ ID NO 14:

- 30 SYVLTQPPSVSVAPGQTARIPCGNNIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRID
AGDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK502G9

DOMINIO DE CADENA PESADA

SEQ ID NO 15:

- 35 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLEWMGWISANNGDTNYGQEFQGRVTMTTDT
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLTVTVSS

BAK502G9

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

SEQ ID NO 16:

5 SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK278D6

CADENA PESADA

FR1- SEQ ID NO 17: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFR

FR2- SEQ ID NO 18: WVRQAPGQGLEWMG

10 FR3- SEQ ID NO 19: RITMTTETSTNTAHMELRSLRSDDTAVYYCVR

BAK278D6

CADENA LIVIANA

FR1- SEQ ID NO 20: SYVLTQPPSVSVAPGQTARIPC

FR2- SEQ ID NO 21: WYQQKPGQAPVLVY

15 FR3- SEQ ID NO 22: GIPERFSGSNSGNTATLTISRIDAGDEADYYC

BAK167A11

DOMINIO DE CADENA PESADA

20 SEQ ID NO 23: EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSTYYADSVKGRFTISRDNK
NTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARVGAAGEGYGYWGRGTLTVSS

BAK167A11

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

SEQ ID NO 24:

25 NFMLTQPHSVSESPGKVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYDDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTI
SGLKTEADYYCQSYDSNNDVFGGGTKVTVL

BAK209B11

DOMINIO DE CADENA PESADA

SEQ ID NO 25:

30 QVQLQESGGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVSSISASGDSTFYADSVKGRFTISRDN
NKNMVFLQVNSLRADDTAVYFCAKDWSQWLVGDAFDVWGRGTTVTVSS

BAK209B11

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

SEQ ID NO 26:

35 DIQLTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSVSLWVAWYQQRPGKAPKLLIYDGSTLQSGVPARFSGSGSGTEFTLTISL
QPDDFATYYCQYKTFSTFGQGTKVEIKRA

BAK502G9

CADENA PESADA

FR1- SEQ ID NO 27: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT

FR2- SEQ ID NO 28: WYRQAPGQGLEWMG

FR3- SEQ ID NO 29: RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR

BAK502G9

CADENA LIVIANA

FR1- SEQ ID NO 30: SYVLTQPPSVSVAPGKTARITC

5 FR2- SEQ ID NO 31: WYQQKPGQAPVLIY

FR3- SEQ ID NO 32: GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC

BAK615E3

DOMINIO DE CADENA PESADA

SEQ ID NO 33:

10 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVKGATTEEGYGYWGRGTLTVSS

BAK615E3

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

SEQ ID NO 34:

15 NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYDDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTI
SGLKTEDEADYYCQSYDSNNDVFGGGTKVTVL

BAK1167F2

DOMINIO DE CADENA PESADA

SEQ ID NO 35:

20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEQTGVSWVRQAPGQGLEWMGWISANNGDTNYGQEFQGRVTMTTDT
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLTVSS

BAK1167F2

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

SEQ ID NO 36:

25 SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK1183H4

DOMINIO DE CADENA PESADA

SEQ ID NO 37:

30 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINYDGGNTQYGQEFQGRVTMTTDT
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSWARWFFDLWGRGTLTVSS

BAK1183H4

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

SEQ ID NO 38:

35 SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK1105H3

DOMINIO DE CADENA PESADA

SEQ ID NO 39:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLEWMGWISGLNGETLYGQEFQGRVTMTTDT
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLTVSS

BAK1105H3

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

5 SEQ ID NO 40:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK1111D10

DOMINIO DE CADENA PESADA

10 SEQ ID NO 41:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIATPDGQTSYGQEFQGRVTMTTDT
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSNSWARWFFDLWGRGTLTVSS

BAK1111D10

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

15 SEQ ID NO 42:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK1167F4

DOMINIO DE CADENA PESADA

20 SEQ ID NO 43:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDTGVSWVRQAPGQGLEWMGWISANNGDTNYGQEFQGRVTMTTDT
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLTVSS

BAK1167F4

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

25 SEQ ID NO 44:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK1184C8

DOMINIO DE CADENA PESADA

30 SEQ ID NO 45:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLEWMGWISGNSNGYTSYGQEFQGRVTMTTDT
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLTVSS

BAK1184C8

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

35 SEQ ID NO 46:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK1185E1

DOMINIO DE CADENA PESADA

40 SEQ ID NO 47:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINDATGDTQYGQEFQGRVTMTTDT
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLTVSS

BAK1185E1

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

5 SEQ ID NO 48:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK1185F8

DOMINIO DE CADENA PESADA

10 SEQ ID NO 49:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIRNIDGYTIYQEFQGRVTMTTDT
TSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLTVSS

BAK1185F8

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

15 SEQ ID NO 50:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK1187B4

DOMINIO DE CADENA PESADA

20 SEQ ID NO 51:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGLSWVRQAPGQGLEWMGWIDDDSGTTIYQEFQGRVTMTTDT
TSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLTVSS

BAK1187B4

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

25 SEQ ID NO 52:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK1166G2

DOMINIO DE CADENA PESADA

30 SEQ ID NO 53:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFANTGISWVRQAPGQGLEWMGWISANNGDTNYGQEFQGRVTMTTDT
STSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDSSSSSWARWFFDLWGRGTLTVSS

BAK1166G2

DOMINIO DE CADENA LIVIANA

35 SEQ ID NO 54:

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVIYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVL

BAK167A11

CADENA PESADA

40 CDR1- SEQ ID NO 55: SYAMS

CDR2- SEQ ID NO 56: AISGSGGSTYYADSVKG

CDR3- SEQ ID NO 57: VGAAGEGYGY

BAK167A11

CADENA LIVIANA

5 CDR1- SEQ ID NO 58: TRSSGSIASNYVQ

CDR2- SEQ ID NO 59: DDNQRPS

CDR3- SEQ ID NO 60: QSYDSNNDV

BAK1167F2

CADENA PESADA

10 CDR1- SEQ ID NO 61: QTGVS

CDR2- SEQ ID NO 62: WISANNGDTNYGQEFQG

CDR3- SEQ ID NO 63: DSSSSWARWFFDL

BAK1167F2

CADENA LIVIANA

15 CDR1- SEQ ID NO 64: GGNIIGSKLVH

CDR2- SEQ ID NO 65: DDGDRPS

CDR3- SEQ ID NO 66: QVWDTGSDPVV

BAK1166G2

CADENA PESADA

20 CDR1- SEQ ID NO 67: NTGIS

CDR2- SEQ ID NO 68: WISANNGDTNYGQEFQG

CDR3- SEQ ID NO 69: DSSSSWARWFFDL

BAK1166G2

CADENA LIVIANA

25 CDR1- SEQ ID NO 70: GGNIIGSKLVH

CDR2- SEQ ID NO 71: DDGDRPS

CDR3- SEQ ID NO 72: QVWDTGSDPVV

BAK1184C8

CADENA PESADA

30 CDR1- SEQ ID NO 73: NYGLS

CDR2- SEQ ID NO 74: WISGSNGYTSYGQEFQG

CDR3- SEQ ID NO 75: DSSSSWARWFFDL

BAK1184C8

CADENA LIVIANA

35 CDR1- SEQ ID NO 76: GGNIIGSKLVH

CDR2- SEQ ID NO 77: DDGDRPS

CDR3- SEQ ID NO 78: QVWDTGSDPVV

BAK1185E1

CADENA PESADA

CDR1- SEQ ID NO 79: NYGLS

5 CDR2- SEQ ID NO 80: WINDATGDTQYGQEFQG

CDR3- SEQ ID NO 81: DSSSSWARWFFDL

BAK1185E1

CADENA LIVIANA

CDR1- SEQ ID NO 82: GGNIIGSKLVH

10 CDR2- SEQ ID NO 83: DDGDRPS

CDR3- SEQ ID NO 84: QVWDTGSDPVV

BAK1167F4

CADENA PESADA

CDR1- SEQ ID NO 85: DTGVS

15 CDR2- SEQ ID NO 86: WISANNGDTNYGQEFQG

CDR3- SEQ ID NO 87: DSSSSWARWFFDL

BAK1167F4

CADENA LIVIANA

CDR1- SEQ ID NO 88: GGNIIGSKLVH

20 CDR2- SEQ ID NO 89: DDGDRPS

CDR3- SEQ ID NO 90: QVWDTGSDPVV

BAK1111D10

CADENA PESADA

CDR1- SEQ ID NO 91: NYGLS

25 CDR2- SEQ ID NO 92: WIATPDGQTSYGQEFQG

CDR3- SEQ ID NO 93: DSNSSWARWFFDL

BAK1111D10

CADENA LIVIANA

CDR1- SEQ ID NO 94: GGNIIGSKLVH

30 CDR2- SEQ ID NO 95: DDGDRPS

CDR3- SEQ ID NO 96: QVWDTGSDPVV

BAK1183H4

CADENA PESADA

CDR1- SEQ ID NO 97: NYGLS

35 CDR2- SEQ ID NO 98: WINYDGGNTQYGQEFQG

CDR3- SEQ ID NO 99: DSSSSWARWFFDL

BAK1183H4

CADENA LIVIANA

CDR1- SEQ ID NO 100: GGNIIGSKLVH

CDR2- SEQ ID NO 101: DDGDRPS

5 CDR3- SEQ ID NO 102: QVWDTGSDPVV

BAK1185H8

CADENA PESADA

CDR1- SEQ ID NO 103: DYGLS

CDR2- SEQ ID NO 104: WRINDGYTIYGQEFQG

10 CDR3- SEQ ID NO 105: DSSSSWARWFFDL

BAK1185H8

CADENA LIVIANA

CDR1- SEQ ID NO 106: GGNIIGSKLVH

CDR2- SEQ ID NO 107: DDGDRPS

15 CDR3- SEQ ID NO 108: QVWDTGSDPVV

BAK278D6

CADENA PESADA- SEQ ID NO: 109

20 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
CTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
TGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATAC
ATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAG
ACTCCAGCAGCAACTGGGCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK278D6

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:110

25 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTGAGTGGCCCCAGGTAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
ACAACATTGGAAGTAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTGAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCCTGGT
ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCCTAGT

30 **BAK502G9**

CADENA PESADA- SEQ ID NO:111

35 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
CTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
TGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATAC
ATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAG
ACTCCAGCAGCAGCTGGGCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK502G9

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:112

40 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTGAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
ACATCATTGGAAGTAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTGAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCCTGGT
ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCCTAGT

BAK1105H03

CADENA PESADA- SEQ ID NO: 113

5 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
CTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
TGGATCTCCGGCTTGAACGGCGAGACATTGTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATA
ATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAG
ACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK1105H03

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO: 114

10 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
ACATCATTGGAAGTAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGT
ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

15 **BAK1111D10**

CADENA PESADA- SEQ ID NO:115

20 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
CTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
TGGATCGCAACCCAGACGGCCAGACAAGCTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATA
CATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGA
GACTCCAACAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK1111D10

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:116

25 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
ACATCATTGGAAGTAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGT
ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

BAK 1167F2

30 CADENA PESADA- SEQ ID NO: 117

35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
CTGGTTACACCTTTGAGCAGACCGGGCTCTCCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG
ATGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATA
CATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGA
GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK 1167F2

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:118

40 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
ACATCATTGGAAGTAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGT
ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

BAK 1167F04

CADENA PESADA- SEQ ID NO:119

45 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
CTGGTTACACCTTTATCGACACCGGGGTCTCCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG
ATGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATA
CATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGA
GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK 1167F04

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:120

5 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
 ACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
 GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
 TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCCTGGT
 ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

BAK 1183H4

CADENA PESADA- SEQ ID NO:121

10 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
 CTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
 TGGATCAACTACGACGGCGGCAACACACAGTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATA
 CATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGA
 GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

15 BAK 1183H4

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:122

20 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
 ACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
 GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
 TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCCTGGT
 ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

BAK1184C8

CADENA PESADA- SEQ ID NO:123

25 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
 CTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
 TGGATCAGCGGGAGCAACGGCTACACATCTTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATA
 GTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGA
 GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK1184C8

30 CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:124

35 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
 ACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
 GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
 TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCCTGGT
 ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

BAK1185E1

CADENA PESADA- SEQ ID NO:125

40 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
 CTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
 TGGATCAACGACGCCACCGGCGACACACAGTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATA
 CATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGA
 GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK1185E1

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:126

45 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
 ACATCATTGGAAGTAAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
 GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
 TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCCTGGT
 ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

BAK1185F8

CADENA PESADA- SEQ ID NO:127

5 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
CTGGTTACACCTTTACAGATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTAGAGTGGATGGG
ATGGATCCGCAACATCGACGGCTACACAATTTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATA
CATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGA
GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK1185F8

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:128

10 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
ACATCATTGGAAGTAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGT
ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

15 **BAK1187B4**

CADENA PESADA- SEQ ID NO:129

20 CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
CTGGTTACACCTTTACAAATTATGGTCTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAAGTGGATGGGA
TGGATCGACGACGACAGCGGCACGACAATATATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATA
CATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGA
GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGCCGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK1187B4

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:130

25 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
ACATCATTGGAAGTAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGT
ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

BAK1166G02

30 CADENA PESADA- SEQ ID NO: 131

35 CAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTT
CTGGTTACACCTTTGCGAACACCGGGATCTCGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAAGTGGATGGG
ATGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGATA
CATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGA
GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTCTGGGGTCTGGGGGACACTGGTCACCGTCTCCTCA

BAK1166G02

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO:132

40 TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAA
ACATCATTGGAAGTAACTTGTACACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAT
GATGGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCA
TCAGCAGGGTTCGAGGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGT
ATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

BAK165E7

CADENA PESADA- SEQ ID NO: 133

45 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTNYGLSWVRQAPGQGLEWMGWISANNGETNYGQEFQGRVTMTTET
PTNTAHMELRSLTSDDTAVYYCVRDSSSNWARWYFDLWGQGLTVVSS

BAK165E7

CADENA LIVIANA- SEQ ID NO: 134

SYVLTQPPSVSVAPGQTARIPCGGNNIGSKLVHWYQQKPGQAPVLVYDDGDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRID
AGDEADYYCQVWDTGSDPVVFGGGTKLTVLG

5 **BAK165E7**

CADENA PESADA

CDR1- SEQ ID NO:135 NYGLS

CDR2- SEQ ID NO:136 WISANNGETNYGQEFQG

CDR3- SEQ ID NO:137 DSSSNWARWYFDL

10 **BAK165E7**

CADENA LIVIANA

CDR1- SEQ ID NO:138 GGNNIGSKLVH

CDR2- SEQ ID NO:139 DDGDRPS

CDR3- SEQ ID NO:140 QVWDTGSDPVV

15 BAK582F7

CADENA PESADA

CDR1- SEQ ID NO 141: SYAMS

CDR2- SEQ ID NO 142: AISGSGGSTYYADSVKG

CDR3- SEQ ID NO 143: VGAAGEGYGY

20 BAK582F7

CADENA LIVIANA

CDR1-SEQ ID NO 144: TRSSGSIASNYVE

CDR2-SEQ ID NO 145: DDNQRPS

CDR3-SEQ ID NO 146: QSYDSNNDV

25 **BAK612B5**

CADENA PESADA

CDR1- SEQ ID NO 147: SYAMS

CDR2- SEQ ID NO 148: AISGSGGSTYYADSVKG

CDR3- SEQ ID NO 149: VGRATTDEGYGY

30 **BAK612B5**

CADENA LIVIANA

CDR1- SEQ ID NO 150: TRSSGSIASNYVQ

CDR2- SEQ ID NO 151: DDNQRPS

CDR3- SEQ ID NO 152: QSYDSNNDV

35 **BAK615E3**

CADENA PESADA

CDR1- SEQ ID NO 153: SYAMS

CDR2- SEQ ID NO 154: AISGSGGSTYYADSVKG

CDR3- SEQ ID NO 155: VGKATTEEGYY

BAK615E3

CADENA LIVIANA

5 CDR1- SEQ ID NO 156: TRSSGSIASNYVQ

CDR2- SEQ ID NO 157: DDNQRPS

CDR3- SEQ ID NO 158: QSYDSNNDV

BAK0278D6

CADENA PESADA

10 CDR1- SEQ ID NO 159: AATTATGGTCTCAGC

CDR2- SEQ ID NO 160: TGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGC

CDR3- SEQ ID NO 161: GACTCCAGCAGCAACTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTC

BAK278D6

CADENA LIVIANA

15 CDR1- SEQ ID NO 162: GGGGGAAACAACATTGGAAGTAACTTGTACAC

CDR2- SEQ ID NO 163: GATGATGGCGACCGGCCCTCA

CDR3- SEQ ID NO 164: CAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTA

BAK502G9

CADENA PESADA

20 CDR1- SEQ ID NO 165: AATTATGGTCTCAGC

CDR2- SEQ ID NO 166: TGGATCAGCGCTAATAATGGCGACACAAATTATGGACAGGAATTCCAGGGC

CDR3- SEQ ID NO 167: GACTCCAGCAGCAGCTGGGCCCGCTGGTTTTTCGATCTC

BAK502G9

CADENA LIVIANA

25 CDR1- SEQ ID NO 168: GGGGGAAACATCATTGGAAGTAACTTGTACAC

CDR2- SEQ ID NO 169: GATGATGGCGACCGGCCCTCA

CDR3- SEQ ID NO 170: CAGGTGTGGGATACTGGTAGTGATCCCGTGGTA

Dominios CH - SEQ ID NO: 171

30 ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
KTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLK

Dominio CL - SEQ ID NO: 172

35 QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQ
WKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

ES 2 645 368 T3

LISTADO DE SECUENCIAS<110> MedImmune Limited<120>
 Terapias para mejorar la función pulmonar<130> MED0593.PRO<140> <141>
 <150> <151> <150> <151> <150> <151> <150> <151>
 <160> 249 <170> PatentIn version 3.1<210> 1<211> 5<212> PRT<213>
 Homo sapiens<400> 1

Asn Tyr Gly Leu Ser
 1 5

<210> 2<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 2

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

<210> 3<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 3

Asp Ser Ser Ser Asn Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 4<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 4

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 5<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 5

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 6<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 6

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
 1 5 10

<210> 7<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 7

Asn Tyr Gly Leu Ser
 1 5

<210> 8<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 8

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

<210> 9<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 9

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 10<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 10

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
 1 5 10

ES 2 645 368 T3

<210> 11<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 11
 Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 12<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 12
 Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
 1 5 10

<210> 13<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 13
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Ile Thr Met Thr Thr Glu Thr Ser Thr Asn Thr Ala His
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Asp Ser Ser Ser Asn Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
 100 105 110
 Gly Lys Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 14<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 14
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Pro Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Leu Val
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
 35 40 45
 Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

ES 2 645 368 T3

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ile Asp Ala Gly
65 70 75 80

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

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

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 16

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

ES 2 645 368 T3

Leu Thr Ile Ser Arg Ile Asp Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 23<211> 120<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 23

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Val Gly Ala Ala Gly Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr Trp Gly Arg
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 24<211> 110<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 24

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
 20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val
 35 40 45

Ile Tyr Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
 85 90 95

ES 2 645 368 T3

Asn Asn Asp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 25<211> 123<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 25

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

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 20 25 30

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

Val Ser Ser Ile Ser Ala Ser Gly Asp Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser
 50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asn Lys Asn Met Val
 65 70 75 80

Phe Leu Gln Val Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Lys Asp Trp Ser Gln Trp Leu Val Gly Asp Ala Phe Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 26<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 26

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

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

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Thr Phe Ser Thr
 85 90 95

ES 2 645 368 T3

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

<210> 27<211> 30<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 27

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 20 25 30

<210> 28<211> 14<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 28

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

<210> 29<211> 32<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 29

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

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 30<211> 22<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 30

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys
 20

<210> 31<211> 15<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 31

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 32<211> 32<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 32

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 33<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 33

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

ES 2 645 368 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Val Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34<211> 110<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 34

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Asn Asn Asp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 35<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 35

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

ES 2 645 368 T3

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Gln Thr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 36

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 37<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

ES 2 645 368 T3

```

1           5           10           15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
      20                25                30

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

Gly Trp Ile Asn Tyr Asp Gly Gly Asn Thr Gln Tyr Gly Gln Glu Phe
      50                55                60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65                70                75                80

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
      100                105                110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115                120

<210> 38<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 38

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
      20                25                30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50                55                60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
      65                70                75                80

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100                105

<210> 39<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 39

```

ES 2 645 368 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Gly Leu Asn Gly Glu Thr Leu Tyr Gly Gln Glu Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
 100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 40<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 40

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
 20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 41<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 41

ES 2 645 368 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ala Thr Pro Asp Gly Gln Thr Ser Tyr Gly Gln Glu Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ser Asn Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 42

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

ES 2 645 368 T3

<210> 43<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 43
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Thr
 20 25 30
 Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
 100 105 110
 Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 44<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 44
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
 85 90 95
 Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

ES 2 645 368 T3

<210> 45<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 45
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Ser Asn Gly Tyr Thr Ser Tyr Gly Gln Glu Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
 100 105 110
 Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 46<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 46
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
 85 90 95
 Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

ES 2 645 368 T3

<210> 47<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 47

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Asp Ala Thr Gly Asp Thr Gln Tyr Gly Gln Glu Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
 100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 48<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 48

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
 20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

ES 2 645 368 T3

100

105

<210> 49<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 49
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Arg Asn Ile Asp Gly Tyr Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
 100 105 110
 Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 50<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 50
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro
 85 90 95

ES 2 645 368 T3

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 51<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 51

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Asp Asp Ser Gly Thr Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
 100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 52<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 52

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
 20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

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

ES 2 645 368 T3

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 53<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 53

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Thr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu Trp
 100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 54<211> 108<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 54

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val
 20 25 30

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

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

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

ES 2 645 368 T3

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 55<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 55

Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 56<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 56

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

Gly

<210> 57<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 57

Val Gly Ala Ala Gly Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr
 1 5 10

<210> 58<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 58

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
 1 5 10

<210> 59<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 59

Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 60<211> 9<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 60

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Asn Asp Val
 1 5

<210> 61<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 61

Gln Thr Gly Val Ser
 1 5

<210> 62<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 62

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

<210> 63<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 63

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

ES 2 645 368 T3

<210> 64<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 64

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 65<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 65

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 66<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 66

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 67<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 67

Asn Thr Gly Ile Ser
1 5

<210> 68<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 68

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

<210> 69<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 69

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 70<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 70

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 71<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 71

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 72<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 72

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 73<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 73

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 74<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 74

ES 2 645 368 T3

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

<210> 75<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 75

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 76<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 76

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 77<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 77

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 78<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 78

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
 1 5 10

<210> 79<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 79

Asn Tyr Gly Leu Ser
 1 5

<210> 80<211> 17
 <212> PRT<213> Homo sapiens<400> 80

Trp Ile Asn Asp Ala Thr Gly Asp Thr Gln Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
 1 5 10 15

<210> 81<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 81

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 82<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 82

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 83<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 83

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 84<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 84

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
 1 5 10

ES 2 645 368 T3

<210> 85<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 85

Asp Thr Gly Val Ser
1 5

<210> 86<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 86

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

<210> 87<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 87

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 88<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 88

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 89<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 89

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 90<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 90

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 91<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 91

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 92<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 92

Trp Ile Ala Thr Pro Asp Gly Gln Thr Ser Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 93<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 93

Asp Ser Asn Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 94<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 94

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 95<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 95

ES 2 645 368 T3

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 96<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 96

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 97<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 97

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 98<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 98

Trp Ile Asn Tyr Asp Gly Gly Asn Thr Gln Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 99<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 99

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 100<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 100

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 101<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 101

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 102<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 102

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 103<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 103

Asp Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 104<211> 16<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 104

Trp Arg Ile Asn Asp Gly Tyr Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 105<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 105

Asp Ser Ser Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
1 5 10

ES 2 645 368 T3

<210> 106<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 106

Gly Gly Asn Ile Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 107<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 107

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 108<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 108

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 109<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 109
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta ataatggcga cacaaattat 180
ggacaggaat tccagggcag agtcacatg accacagata catccacgag cacagcctac 240
atggagtga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300
agcagcaact gggcccctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 110<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 110
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggtaagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacaacat tggaaagtaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccctg tgctggatc ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 111<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 111
caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta ataatggcga cacaaattat 180
ggacaggaat tccagggcag agtcacatg accacagata catccacgag cacagcctac 240
atggagtga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300
agcagcagct gggcccctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360

ES 2 645 368 T3

tcctca	366
<210> 112<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 112	
tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggtccc caggaaagac ggccaggatt	60
acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc	120
caggcccctg tgctgggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggtat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg	240
gatgaggccg actattattg tcagggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc	300
ggagggacca agctgaccgt cctaggt	327
<210> 113<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 113	
caggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atctccggct tgaacggcga gacattgtat	180
ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac	240
atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccggtt attactgtgc gagagactcc	300
agcagcagct gggcccqctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc	360
tcctca	366
<210> 114<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 114	
tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggtccc caggaaagac ggccaggatt	60
acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc	120
caggcccctg tgctgggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggtat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg	240
gatgaggccg actattattg tcagggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc	300
ggagggacca agctgaccgt cctaggt	327
<210> 115<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 115	
caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcgcaacc cagacggcca gacaagctat	180
ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac	240
atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccggtt attactgtgc gagagactcc	300
aacagcagct gggcccqctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc	360
tcctca	366

ES 2 645 368 T3

<210> 116<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 116
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacatcat tggaaagtaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggccccctg tgctgggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 117<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 117
 caagtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttgag cagaccggcg tctcctgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta ataatggcga cacaaattat 180
 ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240
 atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300
 agcagcagct gggcccctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 118<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 118
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacatcat tggaaagtaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggccccctg tgctgggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 119<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 119
 caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttatc gacacggggg tctcctgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta ataatggcga cacaaattat 180
 ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240
 atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300
 agcagcagct gggcccctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 120<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 120
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60

ES 2 645 368 T3

acctgtgggg gaaacatcat tggaaagtaa cttgtacact ggtaccagca gaagccagggc 120
caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 121<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 121
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaactacg acggcggcaa cacacagtat 180
ggacaggaat tccagggcag agtcacatg accacagata catccacgag cacagcctac 240
atggagtga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300
agcagcagct gggcccctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcacctgc 360
tcctca 366

<210> 122<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 122
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacatcat tggaaagtaa cttgtacact ggtaccagca gaagccagggc 120
caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 123<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 123
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggga gcaacggcta cacatcttat 180
ggacaggaat tccagggcag agtcacatg accacagata cgtccacgag cacagcctac 240
atggagtga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300
agcagcagct gggcccctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcacctgc 360
tcctca 366

<210> 124<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 124
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacatcat tggaaagtaa cttgtacact ggtaccagca gaagccagggc 120
caggcccctg tgctggtcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ES 2 645 368 T3

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 125<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 125
caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgacg ccaccggcga cacacagtat 180
ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240
atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300
agcagcagct gggcccctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 126<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 126
tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggaagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120
cagggcccctg tgctggatcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 127<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 127
caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttaca gattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggctagagtg gatgggatgg atccgcaaca tcgacggcta cacaatttat 180
ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240
atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300
agcagcagct gggcccctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 128<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 128
tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggaagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacatcat tggaagtaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120
cagggcccctg tgctggatcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240

ES 2 645 368 T3

gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 129<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 129
 caggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttaca aattatggtc tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcgacgacg acagcggcac gacaatatat 180
 ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240
 atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300
 agcagcagct gggcccctg gtttttcgat ctctggggcc gggggacact ggtcaccgtc 360
 tctca 366

<210> 130<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 130
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtgccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtggg gaaacatcat tggaagtaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggcccctg tgctggcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcaggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 131<211> 366<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 131
 caagtgcagt tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttgcg aacaccggga tctcgtgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta ataatggcga cacaaattat 180
 ggacaggaat tccagggcag agtcaccatg accacagata catccacgag cacagcctac 240
 atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagactcc 300
 agcagcagct gggcccctg gtttttcgat ctctggggtc gggggacact ggtcaccgtc 360
 tctca 366

<210> 132<211> 327<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 132
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtgccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtggg gaaacatcat tggaagtaa cttgtacact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggcccctg tgctggcat ctatgatgat ggcgaccggc cctcaggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg actattattg tcaggtgtgg gatactggta gtgatcccgt ggtattcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

ES 2 645 368 T3

<210> 133<211> 122<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 133

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Glu Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Glu Thr Pro Thr Asn Thr Ala His
 65 70 75 80

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

Val Arg Asp Ser Ser Ser Asn Trp Ala Arg Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 134<211> 109<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 134

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

Thr Ala Arg Ile Pro Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Leu Val
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
 35 40 45

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ile Asp Ala Gly
 65 70 75 80

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

ES 2 645 368 T3

100

105

<210> 135<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 135

Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 136<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 136

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

Gly

<210> 137<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 137

Asp Ser Ser Ser Asn Trp Ala Arg Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 138<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 138

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Leu Val His
1 5 10

<210> 139<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 139

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 140<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 140

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Val
1 5 10

<210> 141<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 141

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 142<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 142

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

Gly

<210> 143<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 143

Val Gly Ala Ala Gly Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr
1 5 10

ES 2 645 368 T3

<210> 144<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 144
 Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Glu
 1 5 10

<210> 145<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 145
 Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 146<211> 9<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 146
 Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Asn Asp Val
 1 5

<210> 147<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 147
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 148<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 148
 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 149<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 149
 Val Gly Arg Ala Thr Thr Asp Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr
 1 5 10

<210> 150<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 150
 Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
 1 5 10

<210> 151<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 151
 Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 152<211> 9<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 152
 Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Asn Asp Val
 1 5

<210> 153<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 153
 Ser Tyr Ala Met Ser

ES 2 645 368 T3

1 5

<210> 154<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 154

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

Gly

<210> 155<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 155

Val Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gly Tyr Tyr
 1 5 10

<210> 156<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 156

Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
 1 5 10

<210> 157<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 157

Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 158<211> 9<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 158

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Asn Asp Val
 1 5

<210> 159<211> 15<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 159 15
 aattatggtc tcagc

<210> 160<211> 51<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 160 51
 tggatcagcg ctaataatgg cgacacaaat tatggacagg aattccaggg c

<210> 161<211> 39<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 161 39
 gactccagca gcaactgggc ccgctggttt ttcgatctc

<210> 162<211> 33<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 162 33
 ggggaaaca acattggaag taaacttgta cac

<210> 163<211> 21<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 163 21
 gatgatggcg accggcctc a

<210> 164<211> 33<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 164 33
 cagggtggg atactgtag tgatcccgtg gta

<210> 165<211> 15<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 165 15
 aattatggtc tcagc

ES 2 645 368 T3

<210> 166<211> 51<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 166
 tggatcagcg ctaataatgg cgacacaaat tatggacagg aattccaggg c 51

<210> 167<211> 39<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 167
 gactccagca gcagctgggc ccgctggtt ttgatctc 39

<210> 168<211> 33<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 168
 ggggaaaca tcattggaag taaacttgta cac 33

<210> 169<211> 21<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 169
 gatgatggcg accggcctc a 21

<210> 170<211> 33<212> ADN<213> Homo sapiens<400> 170
 caggtgtggg atactggtag tgatcccgtg gta 33

<210> 171<211> 327<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 171

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

ES 2 645 368 T3

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 172<211> 105<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 172

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 50 55 60

ES 2 645 368 T3

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 173<211> 132<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 173

Met Ala Leu Leu Leu Thr Thr Val Ile Ala Leu Thr Cys Leu Gly Gly
1 5 10 15

Phe Ala Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg Glu Leu
20 25 30

Ile Glu Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys
35 40 45

Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys
50 55 60

Ala Ala Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu
65 70 75 80

Lys Thr Gln Arg Met Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala
85 90 95

Gly Gln Phe Ser Ser Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala
100 105 110

Gln Phe Val Lys Asp Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu
115 120 125

Gly Arg Phe Asn
130

<210> 174<211> 132<212> PRT<213> Macaca fascicularis<400> 174

Met Ala Leu Leu Leu Thr Thr Val Ile Ala Leu Thr Cys Leu Gly Gly
1 5 10 15

Phe Ala Ser Pro Ser Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Lys Glu Leu
20 25 30

Ile Glu Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys
35 40 45

ES 2 645 368 T3

Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Val Tyr Cys
50 55 60

Ala Ala Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu
65 70 75 80

Lys Thr Gln Arg Met Leu Asn Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala
85 90 95

Gly Gln Phe Ser Ser Leu Arg Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala
100 105 110

Gln Phe Val Lys Asp Leu Leu Val His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu
115 120 125

Gly Gln Phe Asn
130

<210> 175<211> 131<212> PRT<213> Mus sp.<400> 175

Met Ala Leu Trp Val Thr Ala Val Leu Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly
1 5 10 15

Leu Ala Ala Pro Gly Pro Val Pro Arg Ser Val Ser Leu Pro Leu Thr
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Ile Glu Glu Leu Ser Asn Ile Thr Gln Asp Gln Thr
35 40 45

Pro Leu Cys Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Val Asp Leu Ala Ala Gly
50 55 60

Gly Phe Cys Val Ala Leu Asp Ser Leu Thr Asn Ile Ser Asn Cys Asn
65 70 75 80

Ala Ile Tyr Arg Thr Gln Arg Ile Leu His Gly Leu Cys Asn Arg Lys
85 90 95

Ala Pro Thr Thr Val Ser Ser Leu Pro Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala
100 105 110

His Phe Ile Thr Lys Leu Leu Ser Tyr Thr Lys Gln Leu Phe Arg His
115 120 125

Gly Pro Phe
130

ES 2 645 368 T3

<210> 176<211> 5<212> PRT<213> Secuencia artificial<220><223> Fórmula
HCDR1

<220><221> MISC_FEATURE<222> (1)..(1)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Asn, Gln, Asp, Leu,
Gly y Glu

<220><221> MISC_FEATURE<222> (2)..(2)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Tyr y Thr

<220><221> MISC_FEATURE<222> (4)..(4)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Val, Ile, Phe y Leu
u

<400> 176

Xaa Xaa Gly Xaa Ser
1 5

<210> 177<211> 17<212> PRT<213> Secuencia artificial<220><223> Fórmula
HCDR2

<220><221> MISC_FEATURE<222> (3)..(3)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Ser, Asp, Asn, Ala,
Arg, Gly y Glu

<220><221> MISC_FEATURE<222> (4)..(4)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Ala, Asp, Gly, Thr,
Pro, Asn y Tyr

<220><221> MISC_FEATURE<222> (5)..(5)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Asn, Asp, Leu, Ala,
Pro, Thr, Ser, Ile y Arg

<220><221> MISC_FEATURE<222> (6)..(6)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Asn, Ser, Thr, Asp,
Gly, Lys y Ile

<220><221> MISC_FEATURE<222> (8)..(8)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Asp, Thr, Glu, Gln,
Leu, Tyr, Asn, Val, Ala, Met y Gly

<220><221> MISC_FEATURE<222> (10)..(10)<223> Xaa se selecciona del
grupo que consiste en Asn, Ile, Leu, Gln,
Ser, Met, His, Asp y Lys

<220><221> MISC_FEATURE<222> (12)..(12)<223> Xaa se selecciona del
grupo que consiste en Gly y Arg

<220><221> MISC_FEATURE<222> (13)..(13)<223> Xaa se selecciona del
grupo que consiste en Gln y Arg

<220><221> MISC_FEATURE<222> (14)..(14)<223> Xaa se selecciona del
grupo que consiste en Glu, Lys y Gly

<220><221> MISC_FEATURE<222> (16)..(16)<223> Xaa se selecciona del
grupo que consiste en Gln y Arg

<220><221> MISC_FEATURE<222> (17)..(17)<223> Xaa se selecciona del
grupo que consiste en Gly y Lys

<400> 177

ES 2 645 368 T3

Trp Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Phe Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 178<211> 13<212> PRT<213> Secuencia artificial<220><223> Fórmula
HCDR3

<220><221> MISC_FEATURE<222> (2)..(2)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Ser, Arg y Asp

<220><221> MISC_FEATURE<222> (3)..(3)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Ser, Asn, Asp, Thr
y Pro

<220><221> MISC_FEATURE<222> (4)..(4)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Ser y Arg

<220><221> MISC_FEATURE<222> (5)..(5)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Ser, Asn, Ala, Ile,
Arg, Pro y Lys

<220><221> MISC_FEATURE<222> (10)..(10)<223> Xaa se selecciona del
grupo que consiste en Phe y Tyr

<220><221> MISC_FEATURE<222> (12)..(12)<223> Xaa se selecciona del
grupo que consiste en Asp y Tyr

<400> 178

Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Ala Arg Trp Xaa Phe Xaa Leu
1 5 10

<210> 179<211> 11<212> PRT<213> Secuencia artificial<220><223> Fórmula
LCDR1

<220><221> MISC_FEATURE<222> (3)..(3)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Asn, Asp y Ser

<220><221> MISC_FEATURE<222> (4)..(4)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Asn, Ile, Leu, Met,
Cys, Val, Lys, Tyr, Phe, Arg, Thr, Ser, Ala, His y Gly

<220><221> MISC_FEATURE<222> (5)..(5)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Ile y Val

<220><221> MISC_FEATURE<222> (7)..(7)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Ser y Gly

<220><221> MISC_FEATURE<222> (8)..(8)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Lys y Arg

<400> 179

Gly Gly Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Val His
1 5 10

ES 2 645 368 T3

<210> 180<211> 7<212> PRT<213> Secuencia artificial<220><223> Fórmula
LCDR2

<220><221> MISC_FEATURE<222> (7)..(7)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Ser y Thr

<400> 180

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Xaa
1 5

<210> 181<211> 11<212> PRT<213> Secuencia artificial<220><223> Fórmula
LCDR3

<220><221> MISC_FEATURE<222> (8)..(8)<223> Xaa se selecciona del grupo que
consiste en Asp y Asn

<220><221> MISC_FEATURE<222> (11)..(11)<223> Xaa se selecciona del
grupo que consiste en Val y Ile

<400> 181

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Xaa Pro Val Xaa
1 5 10

<210> 182<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 182

Leu Thr Gly Val Ser
1 5

<210> 183<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 183

Gly Thr Gly Val Ser
1 5

<210> 184<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 184

Glu Thr Gly Ile Ser
1 5

<210> 185<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 185

Asp Thr Gly Ile Ser
1 5

<210> 186<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 186

Gly Thr Gly Ile Ser
1 5

<210> 187<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 187

Asn Tyr Gly Phe Ser
1 5

ES 2 645 368 T3

<210> 188<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 188

Trp Ile Arg Pro Thr Asp Gly Leu Thr Met Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 189<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 189

Trp Ile Asp Asp Arg Thr Gly Thr Thr Gln Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 190<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 190

Trp Ile Arg Ala Ser Asp Gly Gln Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 191<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 191

Trp Ile Ser Gly Ile Asp Gly Val Thr Leu Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 192<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 192

Trp Ile Arg Ala Ala Asp Gly Glu Thr His Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 193<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 193

Trp Ile Gly Asn Asn Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 194<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 194

Trp Ile Gly Pro Ser Lys Gly Glu Thr Ser Tyr Gly Gln Glu Phe Gln

ES 2 645 368 T3

1 5 10 15

Gly

<210> 195<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 195

Trp Ile Arg Pro Arg Asp Gly Thr Thr His Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 196<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 196

Trp Ile Ser Gly Arg Ser Gly Ala Thr Leu Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 197<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 197

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

Gly

<210> 198<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 198

Trp Ile Gly Pro Ile Asn Gly Met Thr His Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 199<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 199

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

Gly

<210> 200<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 200

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

ES 2 645 368 T3

Gly

<210> 201<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 201
Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 202<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 202
Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Arg Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 203<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 203
Trp Ile Gly Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 204<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 204
Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 205<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 205
Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Ile Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 206<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 206
Trp Ile Ser Thr Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

ES 2 645 368 T3

<210> 207<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 207

Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asp Thr Ile Tyr Arg Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 208<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 208

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

Gly

<210> 209<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 209

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

Gly

<210> 210<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 210

Trp Ile Gly Ala Asn Asn Gly Asp Thr Asp Tyr Gly Gln Glu Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 211<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 211

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

Gly

<210> 212<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 212

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

Gly

<210> 213<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 213

ES 2 645 368 T3

Trp Ile Ser Thr Asn Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Gly Arg Glu Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 214<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 214

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

Lys

<210> 215<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 215

Asp Ser Asp Ser Ser Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 216<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 216

Asp Ser Thr Ser Ala Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 217<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 217

Asp Ser Asn Ser Ala Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 218<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 218

Asp Ser Ser Ser Ile Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 219<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 219

Asp Ser Thr Ser Arg Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 220<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 220

Asp Asp Pro Arg Pro Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 221<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 221

Asp Ser Ser Ser Lys Trp Ala Arg Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 222<211> 13<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 222

Asp Ser Asn Ser Asn Trp Ala Arg Trp Phe Phe Tyr Leu

ES 2 645 368 T3

1	5	10										
<210>	223<211>	13<212>	PRT<213>	Homo sapiens<400>	223							
Asp	Ser	Asn	Ser	Ser	Trp	Ala	Arg	Trp	Phe	Phe	Asp	Leu
1			5						10			
<210>	224<211>	13<212>	PRT<213>	Homo sapiens<400>	224							
Asp	Arg	Asp	Ser	Ser	Trp	Ala	Arg	Trp	Phe	Phe	Asp	Leu
1			5						10			
<210>	225<211>	11<212>	PRT<213>	Homo sapiens<400>	225							
Gly	Gly	Asn	Leu	Ile	Gly	Ser	Lys	Leu	Val	His		
1			5						10			
<210>	226<211>	11<212>	PRT<213>	Homo sapiens<400>	226							
Gly	Gly	Asn	Met	Ile	Gly	Ser	Lys	Leu	Val	His		
1			5						10			
<210>	227<211>	11<212>	PRT<213>	Homo sapiens<400>	227							
Gly	Gly	Asn	Cys	Ile	Gly	Ser	Lys	Leu	Val	His		
1			5						10			
<210>	228<211>	11<212>	PRT<213>	Homo sapiens<400>	228							
Gly	Gly	Asn	Val	Ile	Gly	Ser	Lys	Leu	Val	His		
1			5						10			
<210>	229<211>	11<212>	PRT<213>	Homo sapiens<400>	229							
Gly	Gly	Asn	Lys	Ile	Gly	Ser	Lys	Leu	Val	His		
1			5						10			
<210>	230<211>	11<212>	PRT<213>	Homo sapiens<400>	230							
Gly	Gly	Asn	Tyr	Ile	Gly	Ser	Lys	Leu	Val	His		
1			5						10			
<210>	231<211>	11<212>	PRT<213>	Homo sapiens<400>	231							
Gly	Gly	Asn	Phe	Ile	Gly	Ser	Lys	Leu	Val	His		
1			5						10			
<210>	232<211>	11<212>	PRT<213>	Homo sapiens<400>	232							
Gly	Gly	Asn	Arg	Ile	Gly	Ser	Lys	Leu	Val	His		
1			5						10			

ES 2 645 368 T3

<210> 233<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 233
 Gly Gly Asn Thr Ile Gly Ser Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 234<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 234
 Gly Gly Asn Asn Ile Gly Gly Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 235<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 235
 Gly Gly Asn Ser Ile Gly Ser Arg Leu Val His
 1 5 10

<210> 236<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 236
 Gly Gly Asp Asn Ile Gly Gly Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 237<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 237
 Gly Gly Asn Ser Ile Gly Gly Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 238<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 238
 Gly Gly Asn Ala Ile Gly Ser Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 239<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 239
 Gly Gly Asn Ser Ile Gly Ser Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 240<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 240
 Gly Gly Asn His Ile Gly Ser Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 241<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 241
 Gly Gly Asn Gly Ile Gly Ser Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 242<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 242
 Gly Gly Ser Asn Ile Gly Gly Lys Leu Val His
 1 5 10

<210> 243<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 243
 Gly Gly Asn Asn Val Gly Gly Lys Leu Val His

ES 2 645 368 T3

1 5 10

<210> 244<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 244

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Arg Leu Val His
1 5 10

<210> 245<211> 7<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 245

Asp Asp Gly Asp Arg Pro Thr
1 5

<210> 246<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 246

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asn Pro Val Val
1 5 10

<210> 247<211> 11<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 247

Gln Val Trp Asp Thr Gly Ser Asp Pro Val Ile
1 5 10

<210> 248<211> 132<212> PRT<213> Secuencia artificial<220><223>
Consenso entre IL-3 humana e IL-3 de mono cinomolgo

<220><221> MISC_FEATURE<222> (21, 30, 62, 87, 103, 120, 130)<223> Xaa =
no consenso

<400> 248

Met Ala Leu Leu Leu Thr Thr Val Ile Ala Leu Thr Cys Leu Gly Gly
1 5 10 15

Phe Ala Ser Pro Xaa Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Xaa Glu Leu
 20 25 30

Ile Glu Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys
 35 40 45

Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Xaa Tyr Cys
 50 55 60

Ala Ala Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu
65 70 75 80

Lys Thr Gln Arg Met Leu Xaa Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala
 85 90 95

Gly Gln Phe Ser Ser Leu Xaa Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala
 100 105 110

ES 2 645 368 T3

Gln Phe Val Lys Asp Leu Leu Xaa His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu
 115 120 125

Gly Xaa Phe Asn
 130

<210> 249<211> 136<212> PRT<213> Secuencia artificial<220><223>
 Consenso entre IL-3 humana e IL-3 murina

<220><221> MISC_FEATURE<222> (4, 5, 7, 9, 12, 17, 19, 25, 27..32, 34, 41,
 46, 48)<223> Xaa = no consenso

<220><221> MISC_FEATURE<222> (49, 60, 61, 63, 66, 67, 69, 72, 75, 77, 79,
 81, 84)<223> Xaa = no consenso

<220><221> MISC_FEATURE<222> (85, 89, 91, 93, 95, 96, 98..103, 107..109,
 117)<223> Xaa = no consenso

<220><221> MISC_FEATURE<222> (119..121, 124..126, 128, 132, 134, 136)<223>
 Xaa = no consenso

<400> 249

Met Ala Leu Xaa Xaa Thr Xaa Val Xaa Ala Leu Xaa Cys Leu Gly Gly
 1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Pro Gly Pro Val Pro Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30

Leu Xaa Glu Leu Ile Glu Glu Leu Xaa Asn Ile Thr Gln Xaa Gln Xaa
 35 40 45

Xaa Pro Leu Cys Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Xaa Xaa Leu Xaa Ala
 50 55 60

Gly Xaa Xaa Cys Xaa Ala Leu Xaa Ser Leu Xaa Asn Xaa Ser Xaa Cys
 65 70 75 80

Xaa Ala Ile Xaa Xaa Thr Gln Arg Xaa Leu Xaa Gly Xaa Cys Xaa Xaa
 85 90 95

Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Ser Leu Xaa Xaa Xaa Asp Thr Lys
 100 105 110

Ile Glu Val Ala Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Leu Leu Xaa Xaa Xaa Lys Xaa
 115 120 125

Leu Phe Arg Xaa Gly Xaa Phe Xaa
 130 135

73

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista de IL-13 para su uso en la mejora de la función pulmonar en un sujeto con función pulmonar alterada, en el que el antagonista de IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:
- 5 (a) un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, que comprende un dominio VH que comprende la HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y un dominio VL que comprende la LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que la HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, la HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, la HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y la LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;
- 10 (b) un anticuerpo anti-IL-13 humana, o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, que comprende un dominio VH que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y un dominio VL que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; y
- 15 (c) un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo de acuerdo con (a) o (b), que comprende adicionalmente un dominio constante de IgG4 humana;
- en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) de entre 5 % y 18 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración del anticuerpo anti-IL-13 humana o de un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, y en el que el anticuerpo anti-IL-13 o el fragmento de unión a IL-13 del mismo, se administra por vía subcutánea a una dosis entre 100 y 600 mg.
- 20 2. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho antagonista se selecciona del grupo que consiste en; una molécula de inmunoglobulina, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo con injerto de CDR, un anticuerpo humanizado, un Fab, un Fab', un F(ab')₂, un Fv, un Fv enlazado a disulfuro, un scFv, un diacuerpo, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo dual específico, y un anticuerpo biespecífico.
- 25 3. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sujeto tiene función pulmonar alterada asociada con asma, EPOC o fibrosis pulmonar idiopática.
4. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sujeto tiene función pulmonar alterada asociada con asma seleccionada de asma atópica, asma no atópica, asma moderada a grave, asma moderada a grave no controlada por corticoesteroides inhalados u orales y asma con una puntuación GINA de 5, 4, 3, 2 o 1.
- 30 5. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sujeto tiene función pulmonar alterada asociada con asma y se está sometiendo a terapia concomitante con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un corticoesteroide inhalado, un antagonista beta2 de larga acción (LABA), teofilina, un antagonista de leucotrienos y un corticoesteroide oral.
- 35 6. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo anti-IL-13 o fragmento de unión a IL-13 del mismo, se administra por vía subcutánea a una dosis seleccionada del grupo que consiste en 150, 300 y 600 mg.
7. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anticuerpo anti IL-13 o fragmento de unión a IL-13 del mismo, se administra a una frecuencia seleccionada de cada 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 semanas.
- 40 8. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que una mejora en la función pulmonar en sujetos con asma puede detectarse 15 días después de iniciarse el tratamiento.
- 45 9. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que una mejora en la función pulmonar en sujetos con asma puede detectarse al menos 12 semanas de finalizar el tratamiento.
10. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el anticuerpo anti-IL-13 o fragmento de unión a IL-13 del mismo, se administra por administración subcutánea, a una dosis de 300 mg y a intervalos de dosificación de 2 o 4 semanas.
- 50 11. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de entre 8 % y 16 % con respecto a una

medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración por vía subcutánea del anticuerpo anti-IL-13 humana o de un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo a intervalos de dos semanas o cuatro semanas.

5 12. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de entre 12 % y 18 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración del anticuerpo anti-IL-13 humana o de un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo.

10 13. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de 8 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración por vía subcutánea de 150 mg del anticuerpo anti-IL-13 humana o de un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, a intervalos de dos semanas; o

en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de 13,3 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración por vía subcutánea de 300 mg del anticuerpo anti-IL-13 humana o de un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, a intervalos de dos semanas; o

15 en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de 15,2 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración por vía subcutánea de 600 mg del anticuerpo anti-IL-13 humana o de un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, a intervalos de dos semanas.

20 14. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el antagonista de IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, que comprende un dominio VH que comprende la HCDR1 , HCDR2 y HCDR3 y un dominio VL que comprende la LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que la HCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, la HCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, la HCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la LCDR1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la LCDR2 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, y la LCDR3 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

25 15. El antagonista de IL-13 para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el antagonista de IL-13 es un anticuerpo anti-IL-13 humana o un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo, que comprende un dominio VH que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y un dominio VL que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

30 16. El antagonista de IL-13 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la mejora en la función pulmonar es una mejora en la puntuación FEV1 de entre 5 % y 12 % con respecto a una medición FEV1 de referencia tomada antes de la administración del anticuerpo anti-IL-13 humana o de un fragmento de unión a IL-13 humana del mismo.

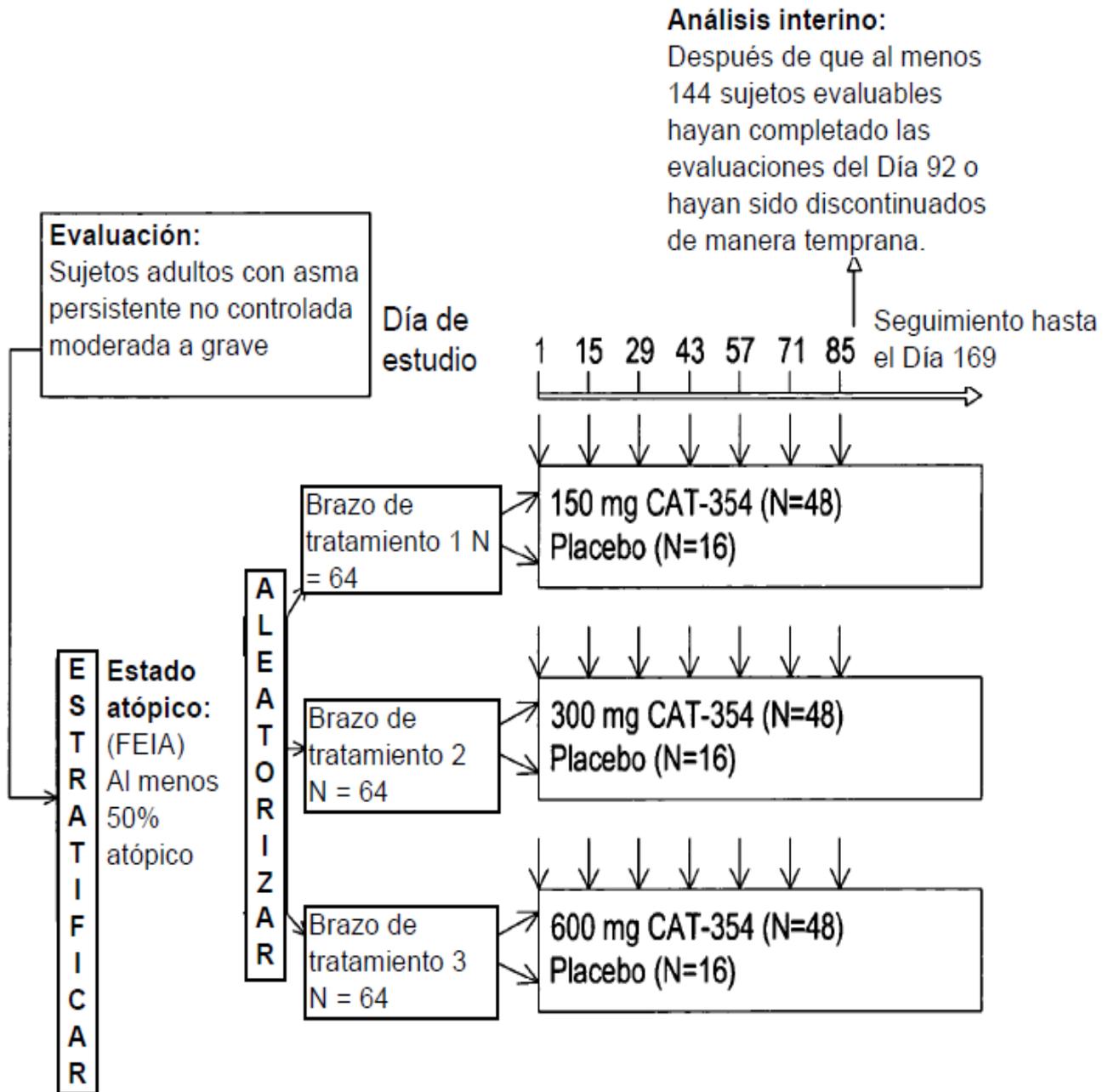


Figura 1

Cambio desde el valor de referencia en VEF1 (L)

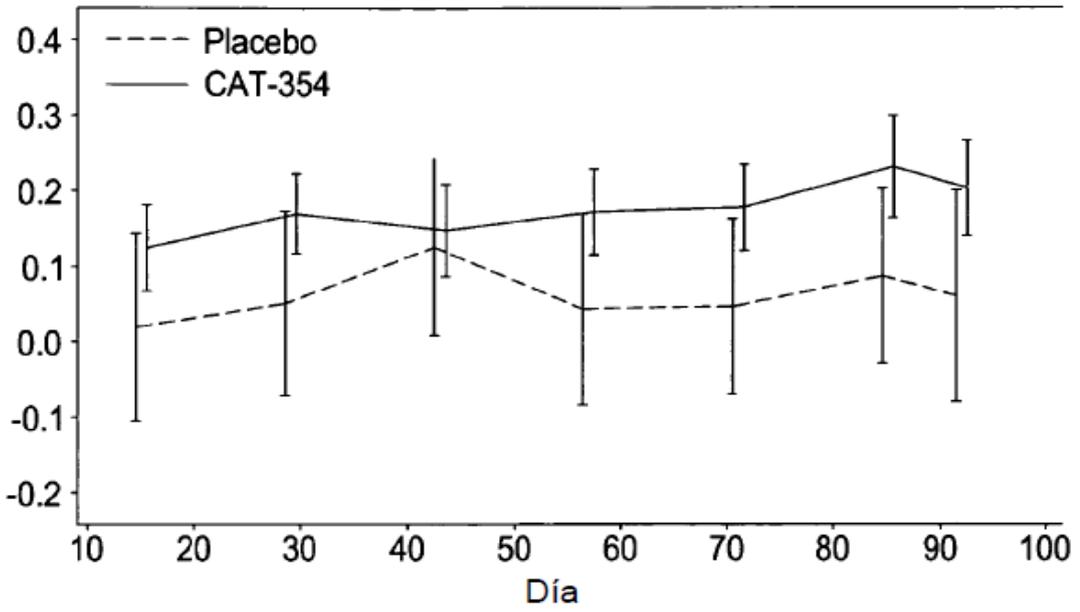


Figura 2a

Cambio desde el valor de referencia en VEF1 (L)

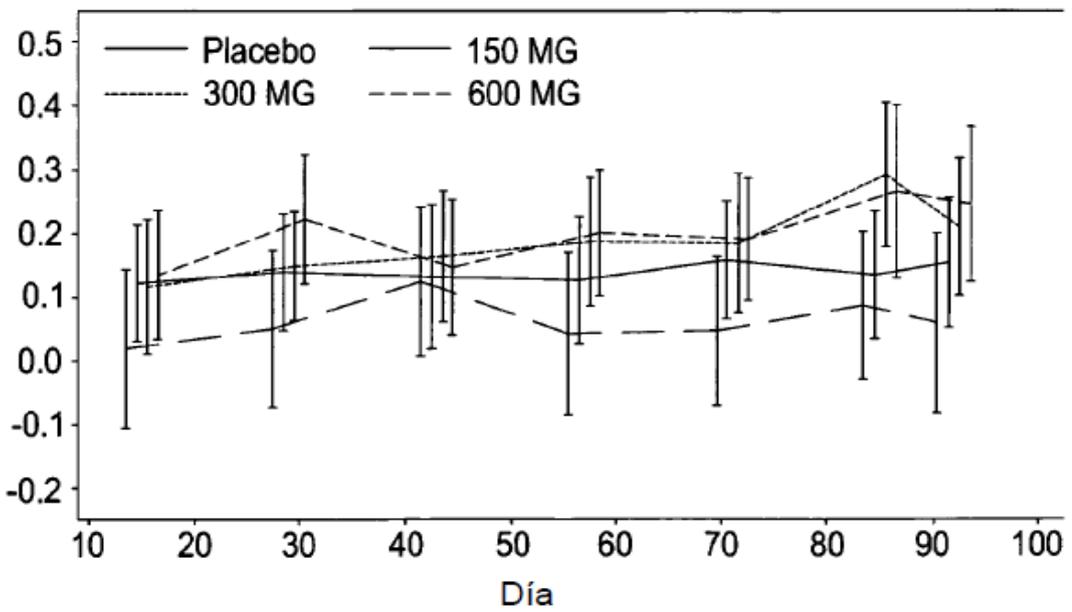


Figura 2b

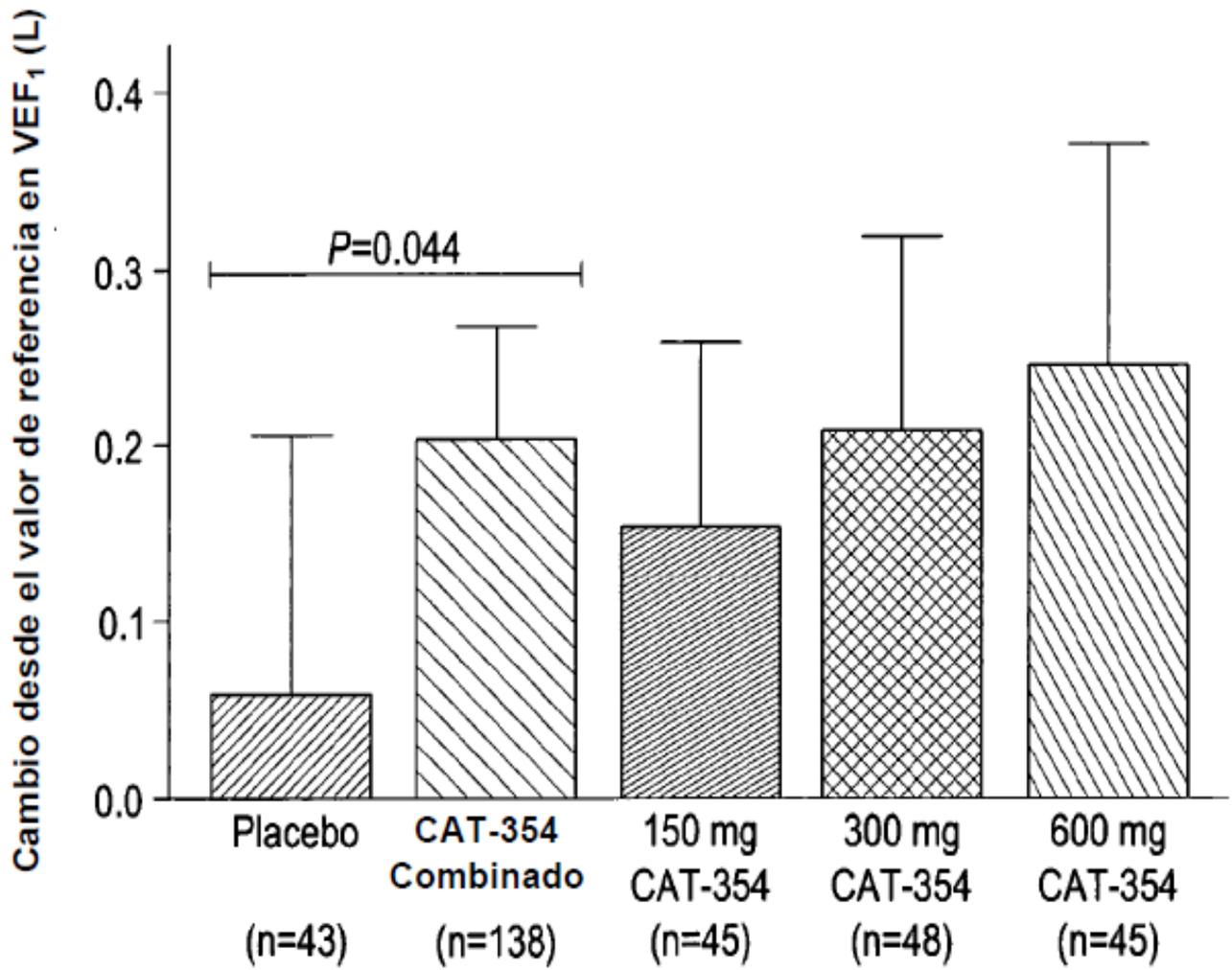


Figura 3

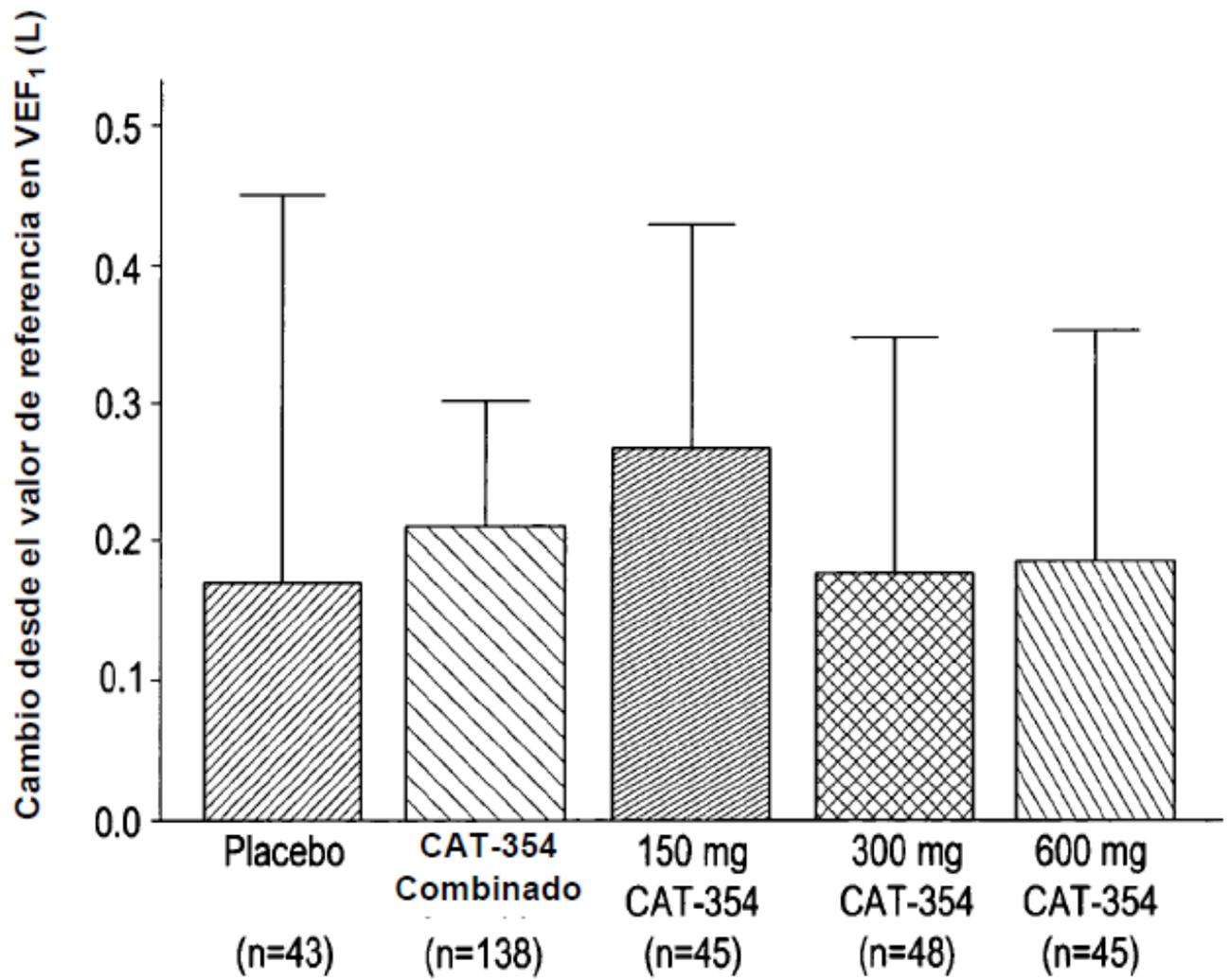


Figura 4

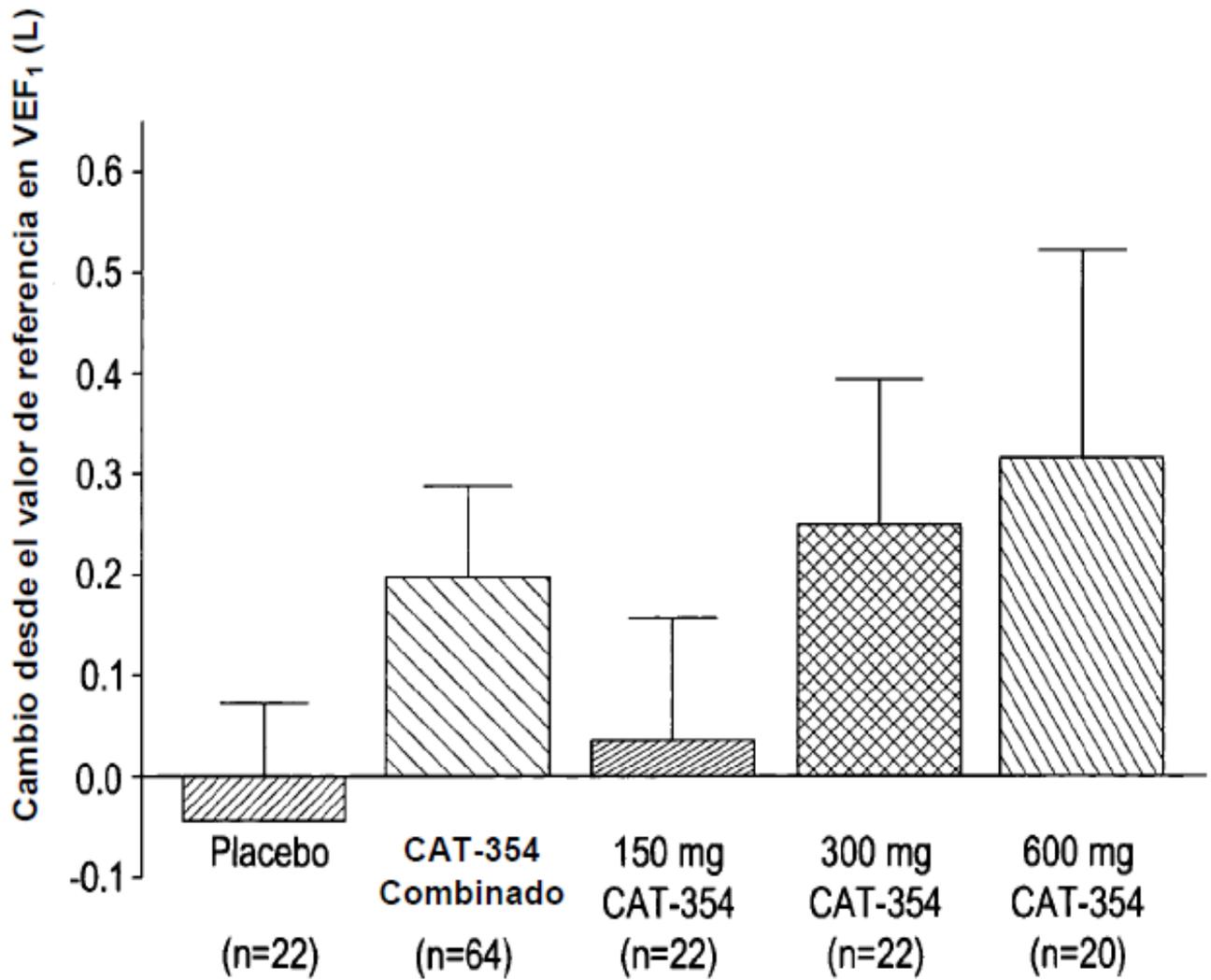


Figura 5

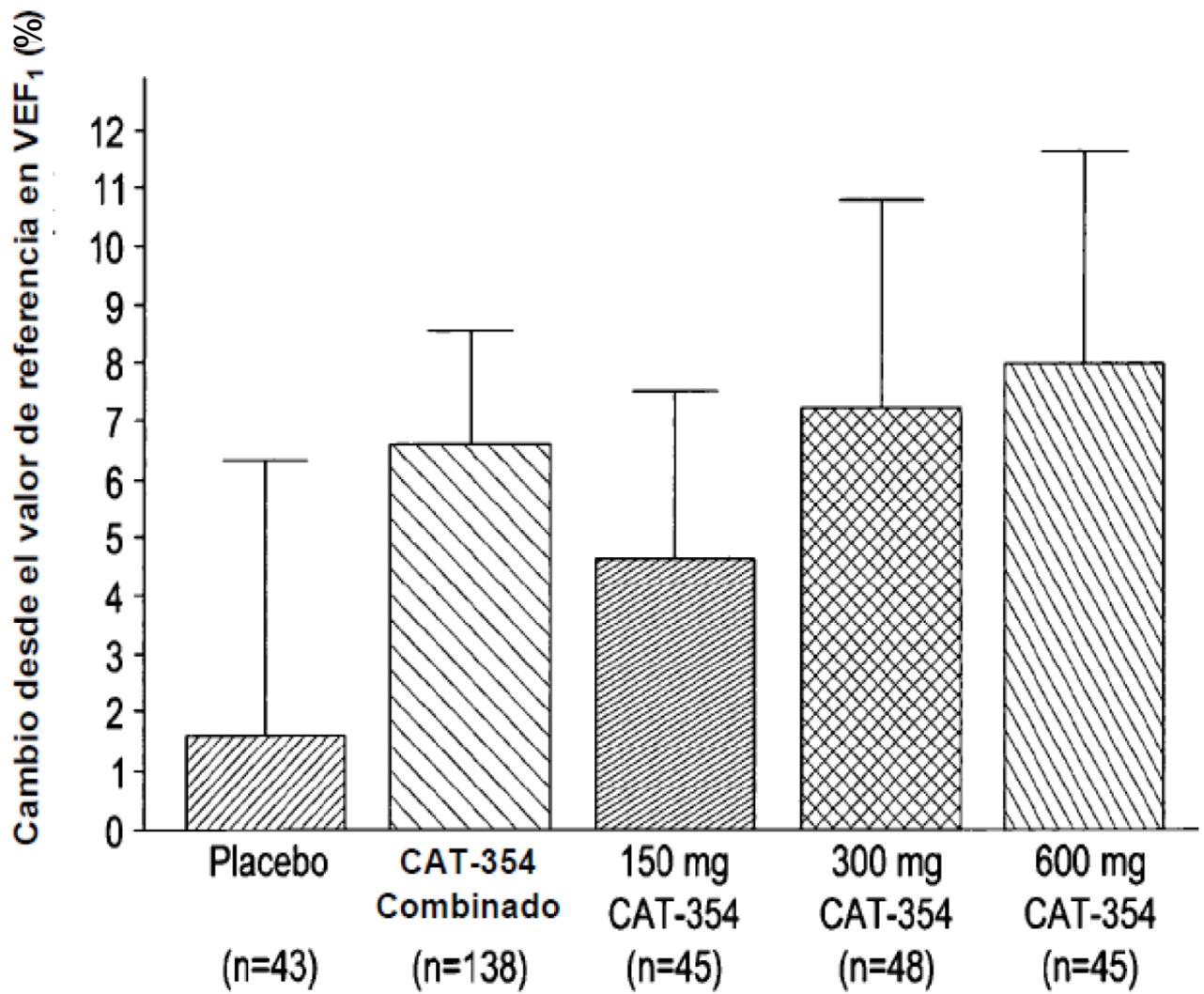


Figura 6

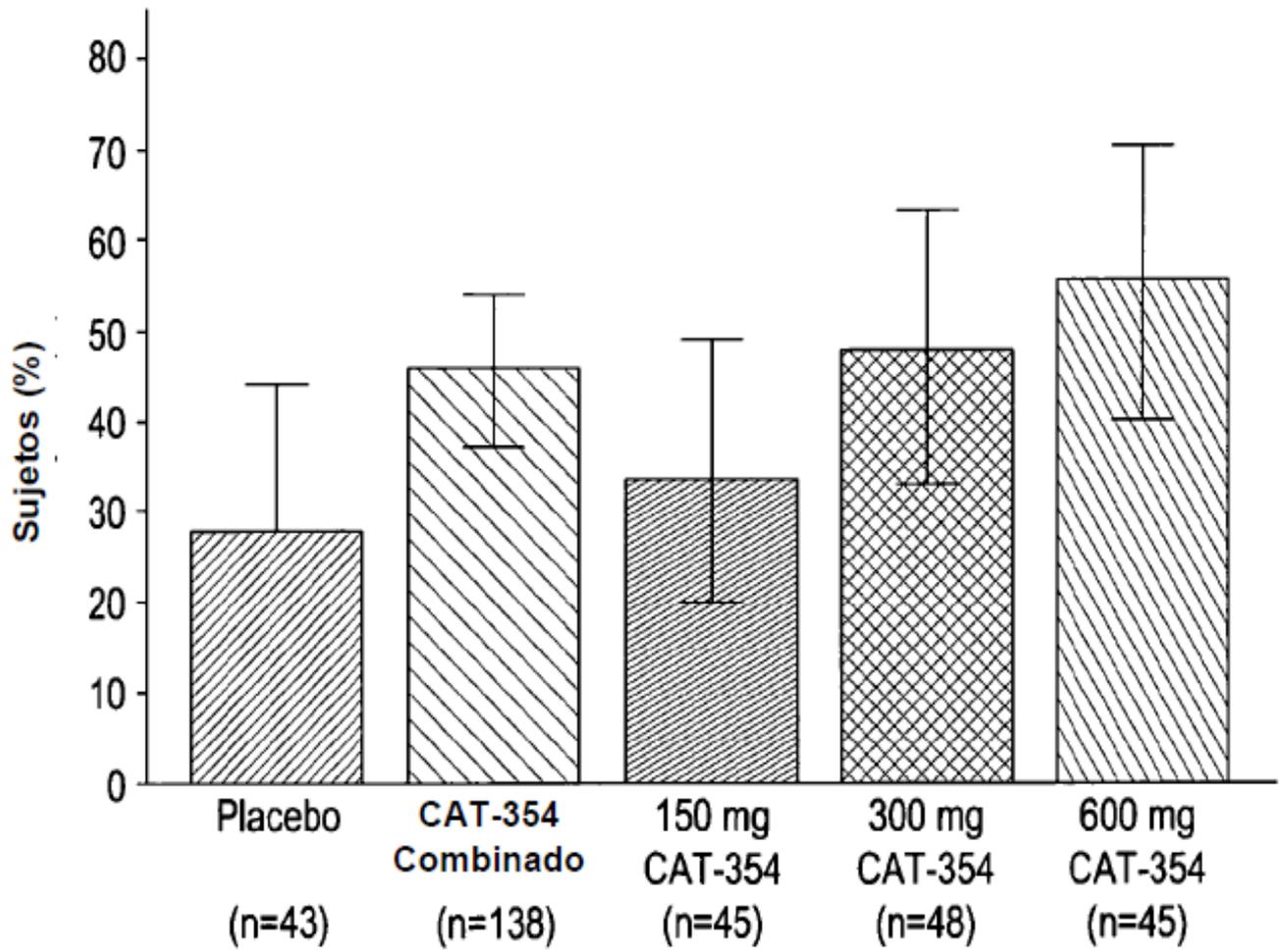


Figura 7

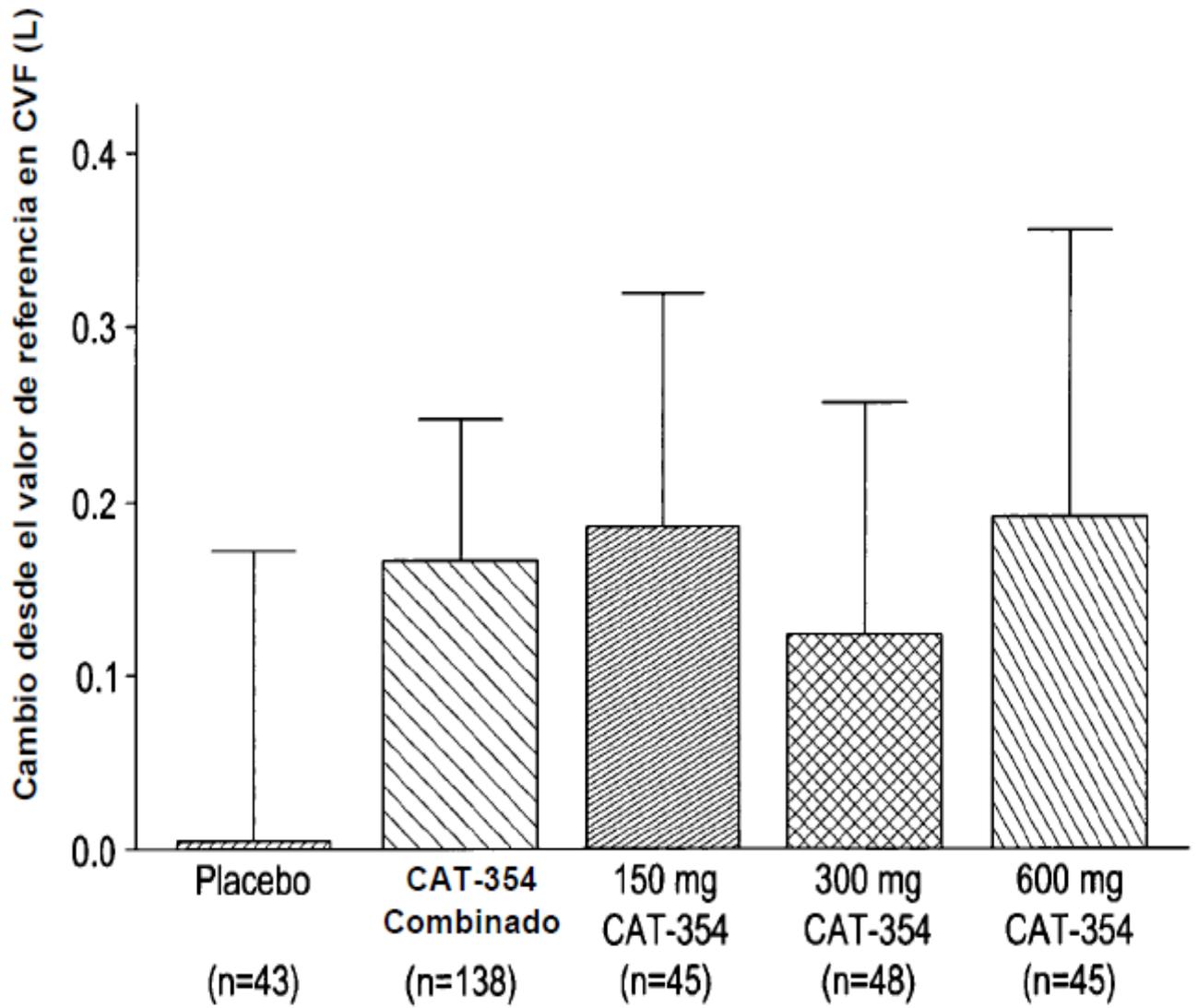


Figura 8

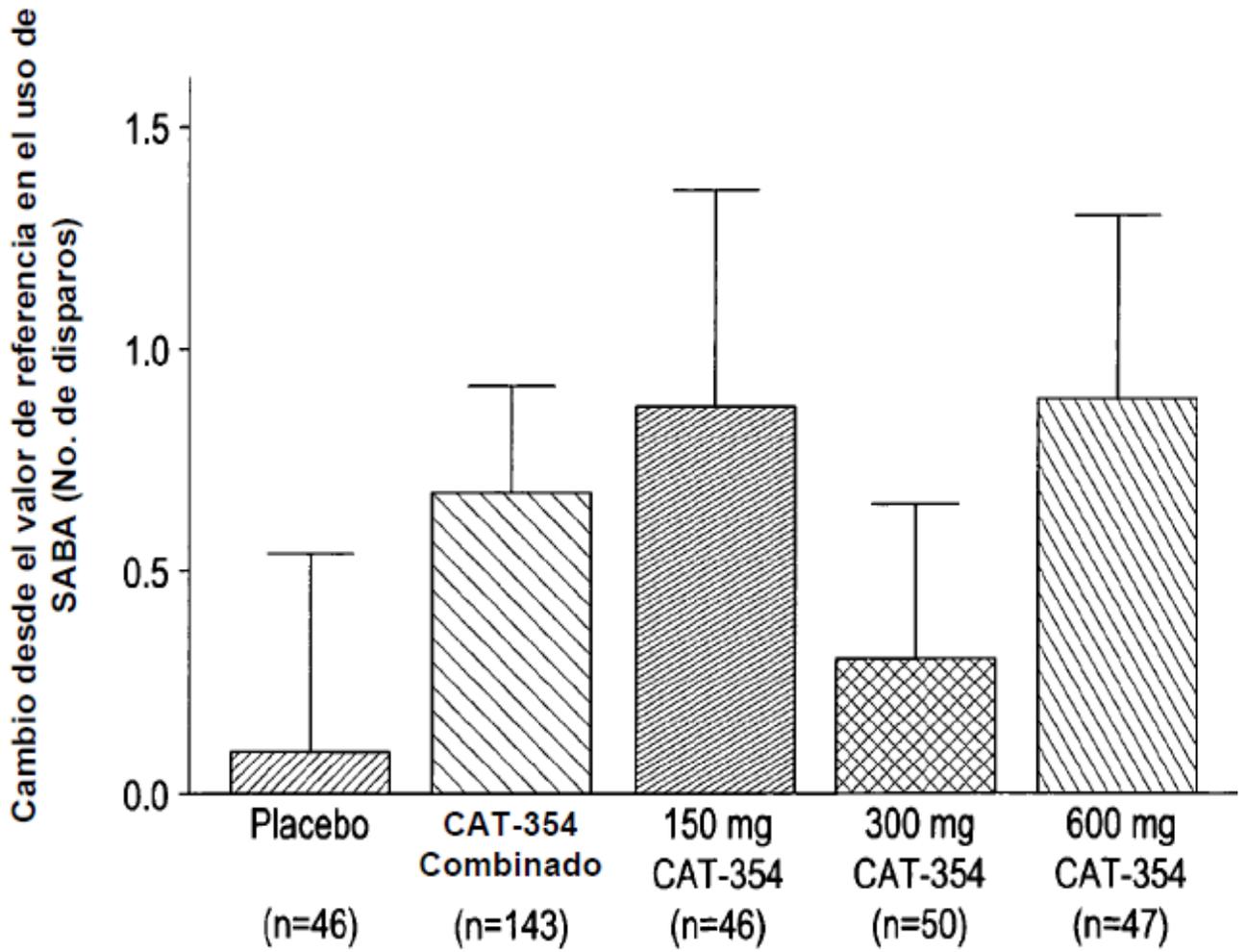


Figura 9

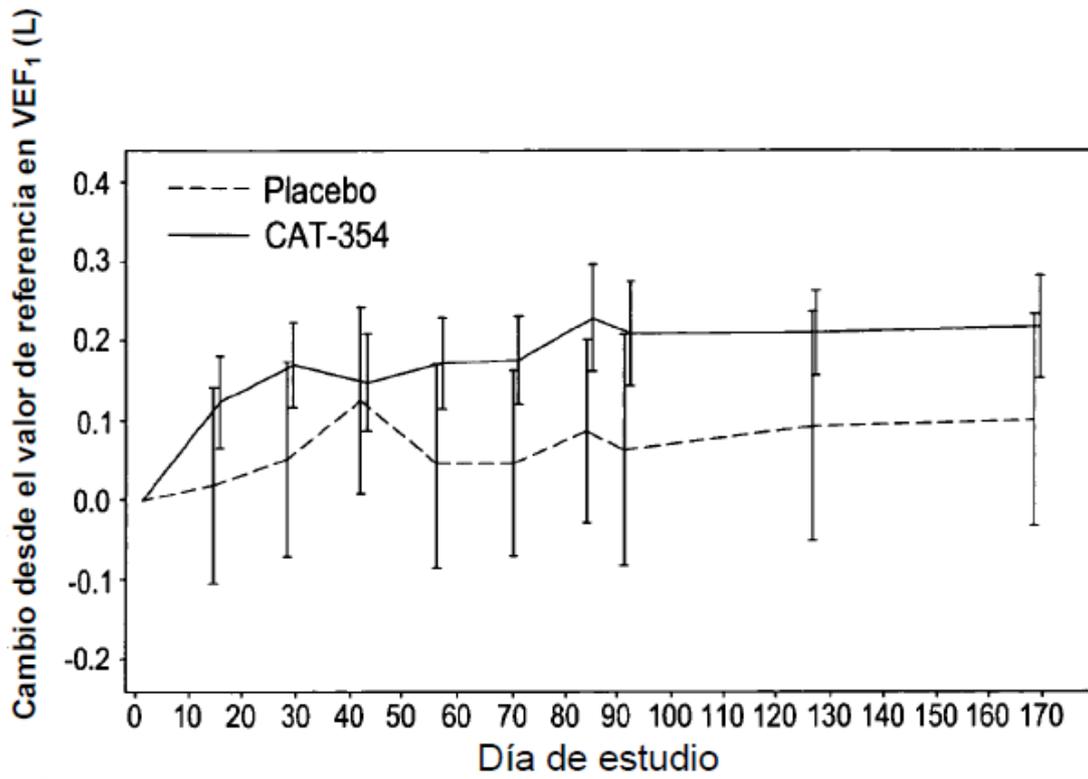


Figura 10a

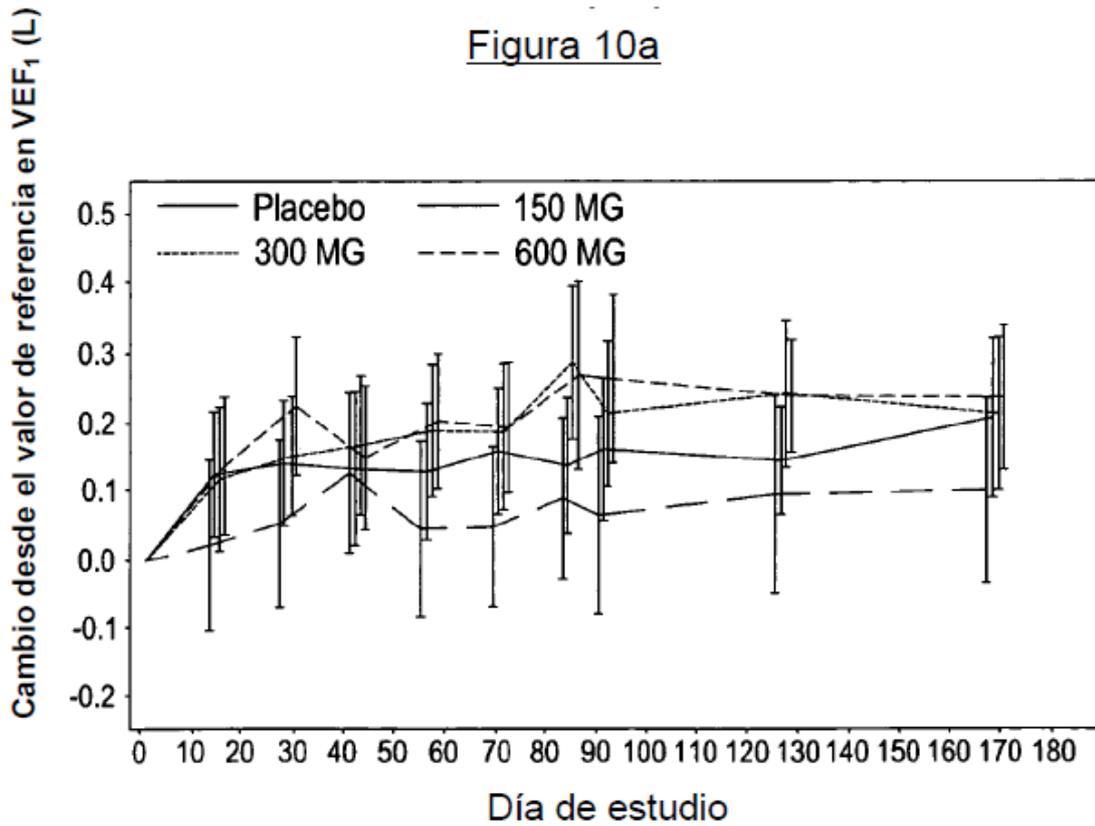


Figura 10b

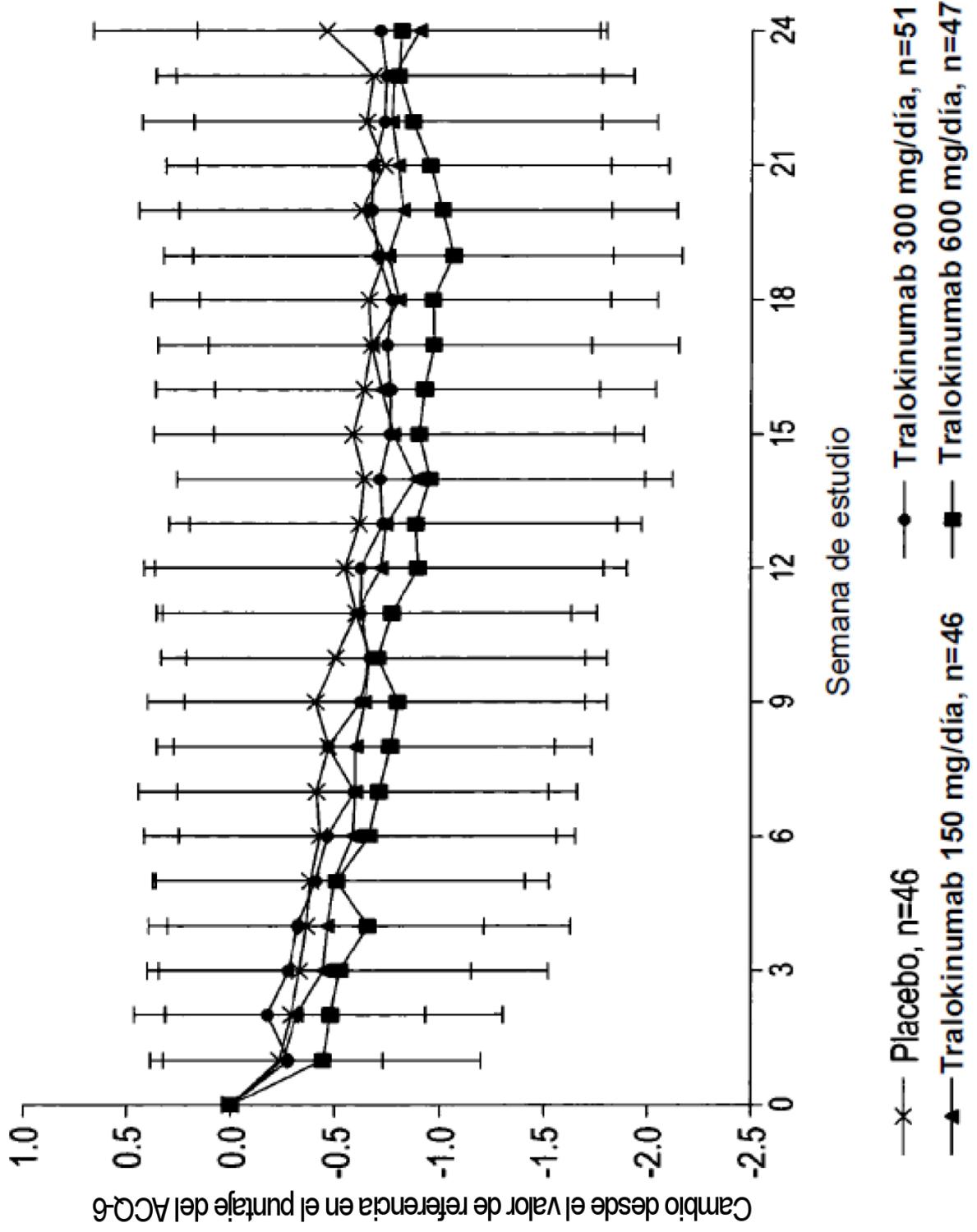


Figura 11

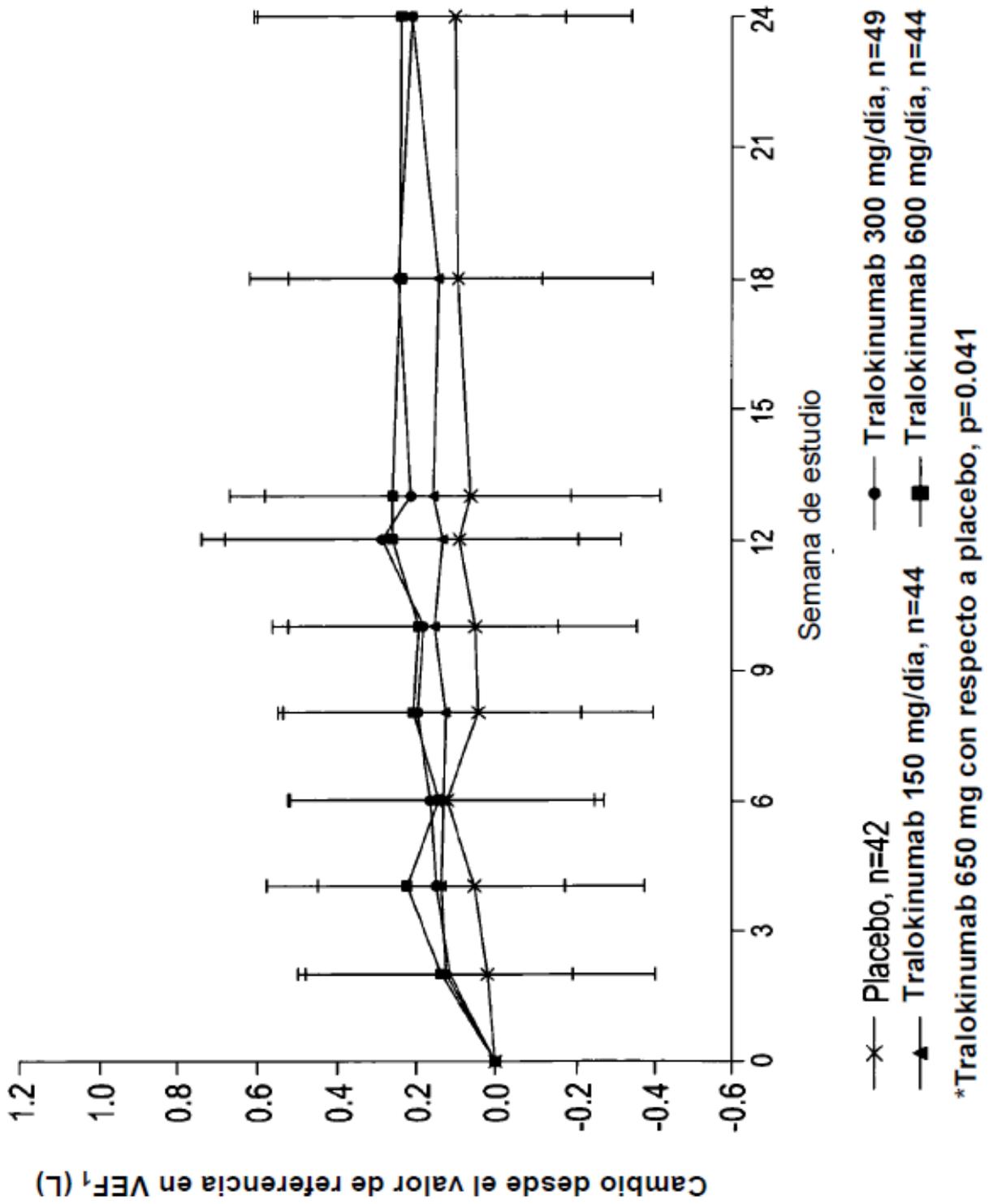


Figura 12

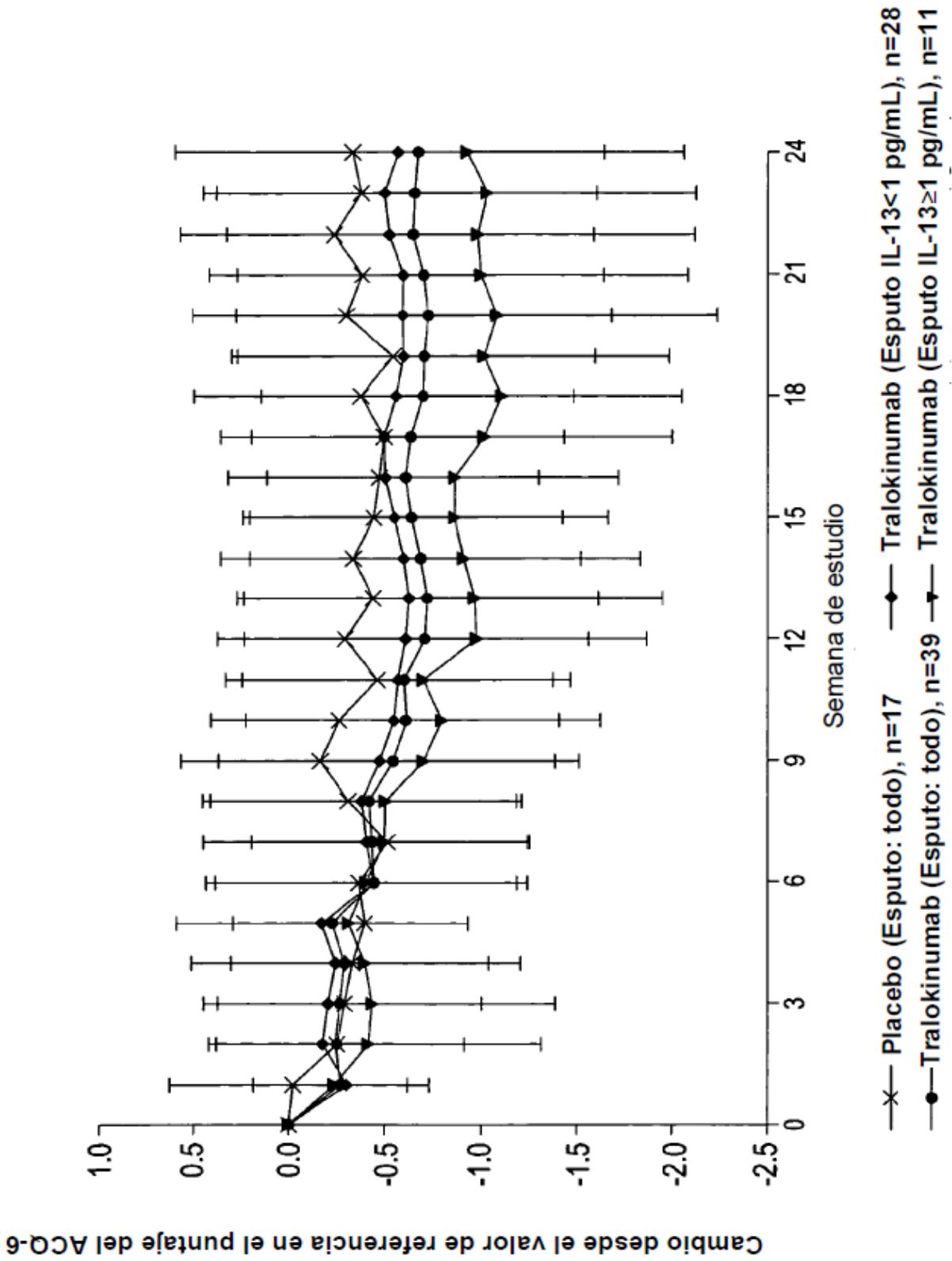


Figura 13

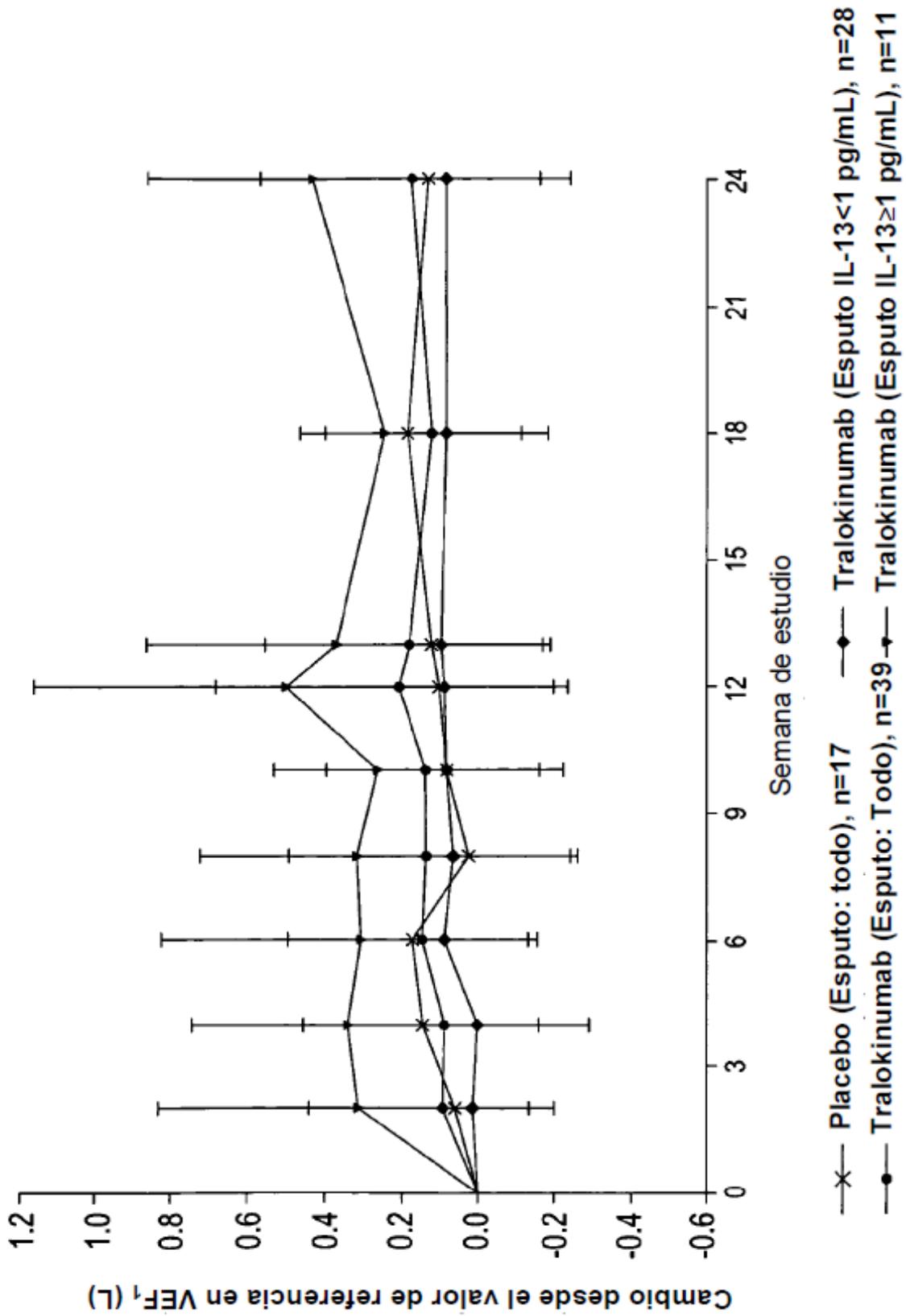


Figura 14