

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 371**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/24** (2006.01)

**C07K 16/46** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 37/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2012 PCT/EP2012/058313**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156219**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2012 E 12726593 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2705058**

54 Título: **Secuencias de aminoácidos dirigidas contra IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F y polipéptidos que comprenden las mismas**

30 Prioridad:

**05.05.2011 US 201161482802 P**

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

**06.04.2018**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**ROMMELAERE, HEIDI;  
KOLKMAN, JOOST ALEXANDER;  
SAUNDERS, MICHAEL JOHN SCOTT;  
UNION, ANN;  
CHVATCHKO, YOLANDE;  
PROUDFOOT, AMANDA E.I.;  
VICARI, ALAIN;  
BRUNIQUEL, DENIS;  
CHEVALET, LAURENT y  
LEGER, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 662 371 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

Secuencias de aminoácidos dirigidas contra IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F y polipéptidos que comprenden las mismas.

La presente invención se refiere a un polipéptido que está dirigido (como se especifica en las reivindicaciones) contra IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (también denominadas en el presente documento como “*secuencias de aminoácidos de la invención*”, “*compuestos de la invención*” y “*polipéptidos de la invención*”, respectivamente).

Como se describe adicionalmente en el presente documento, las secuencias de aminoácidos usadas en la invención son dominios variables únicos de inmunoglobulina (“ISV”). Un dominio variable único de inmunoglobulina es una secuencia de aminoácidos que:

– comprende un pliegue de inmunoglobulina o que, en condiciones adecuadas (tales como las condiciones fisiológicas) es capaz de formar un pliegue de inmunoglobulina (es decir, mediante plegado), es decir, para formar un dominio variable de inmunoglobulina (tal como, por ejemplo, un dominio VH, VL o VHH);

y que

– forma (o en dichas condiciones adecuadas es capaz de formar) un dominio variable de inmunoglobulina que comprende una actividad funcional de unión a antígeno (en el sentido de que no requiere una interacción con otro dominio variable de inmunoglobulina (tal como una interacción VH-VL) para formar un sitio funcional de unión a antígeno).

Las secuencias de aminoácidos de la invención que son ISV también se denominan en el presente documento “*ISV de la invención*”. Algunos ejemplos preferidos de dominios variables únicos de inmunoglobulinas adecuados para su uso en la invención resultarán evidentes de la descripción adicional del presente documento, y comprende, por ejemplo, VHH y/u (otros) Nanobodies (nanocuerpos) (preferidos), tales como VHH humanizados o VH camelizados, tales como VH humanos camelizados, dAb y anticuerpos de (un solo) dominio.

La invención se refiere también a ácidos nucleicos que codifican dichas secuencias de aminoácidos y polipéptidos (denominados también en el presente documento “*ácidos nucleicos de la invención*” o “*secuencias de nucleótidos de la invención*”), a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos polipéptidos y a los usos de dichos polipéptidos como se especifica en las reivindicaciones.

Otras realizaciones, ventajas y aplicaciones de la invención resultarán evidentes de la descripción adicional en el presente documento. A lo largo del texto de esta memoria descriptiva se citan varios documentos. En el presente documento se citan varios documentos (incluidas todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones científicas, especificaciones del fabricante, instrucciones, etc.). Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la invención no está facultada para anteceder a dicha divulgación en virtud de la invención anterior.

La interleucina-17A (IL-17A también conocida como IL-17 en la bibliografía) es una molécula proinflamatoria derivada de células T que estimula las células epiteliales, endoteliales y fibroblásticas para producir otras citocinas y quimiocinas inflamatorias, que incluyen IL-6, IL-8, G-CSF y MCP-1 [véase, Yao, Z. y col., J. Immunol., 122 (12): 5483-5486 (1995); Yao, Z. y col., Immunity, 3 (6): 811-821 (1995); Fossiez, F., y col., J. Exp. Med., 183 (6): 2593-2603 (1996); Kennedy, J., y col., J. Interferon Cytokine Res., 16 (8): 611-7 (1996); Cai, X. Y., y col., Immunol. Lett., 62 (1): 51-8 (1998); Jovanovic, D. V., y col., J. Immunol., 160 (7): 3513-21 (1998); Laan, M., y col., J. Immunol., 162 (4): 2347-52 (1999); Linden, A., y col., Eur Respir J, 15 (5): 973-7 (2000); y Aggarwal, S. y Gurney, A. L., J Leukoc Biol, 71 (1): 1-8 (2002)]. La IL-17A tiene también un efecto sinérgico con otras citocinas que incluyen TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  para inducir adicionalmente la expresión de quimiocinas (Chabaud, M., y col., J. Immunol. 161 (1): 409-14 (1998)). IL-17A presenta actividades biológicas pleitrópicas en varios tipos de células. IL-17A también tiene la capacidad de inducir la expresión de superficie de ICAM-1, la proliferación de células T y el crecimiento y la diferenciación de progenitores humanos CD34+ en neutrófilos. La IL-17A ha estado también implicada en el metabolismo óseo, y se ha sugerido que desempeña una función importante en los estados patológicos caracterizados por la presencia de células T activadas y producción de TNF- $\alpha$  tal como artritis reumatoide y aflojamiento de los implantes óseos (Van Bezooijen y col., J. Bone Miner. Res., 14: 1513-1521 [1999]). Se descubrió que las células T activadas del tejido sinovial derivadas de los pacientes con artritis reumatoide secretan mayores cantidades de la IL-17A que las derivadas de individuos normales o pacientes con osteoartritis (Chabaud y col., Arthritis Rheum., 42: 963-970 [1999]). Se sugirió que esta citocina proinflamatoria contribuye activamente a la inflamación sinovial en artritis reumatoide. Además de su función proinflamatoria, la IL-17A parece contribuir a la patología de la artritis reumatoide mediante otro mecanismo más. Por ejemplo, se ha demostrado que IL-17A induce la expresión del ARNm del factor de diferenciación de osteoclastos (ODF) en osteoblastos (Kotake y col., J. Clin. Invest., 103: 1345-1352 [1999]). La ODF estimula la diferenciación de las células progenitoras en osteoclastos, las células implicadas en la resorción ósea. Dado que el nivel de la IL-17A aumenta significativamente en el fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, parece que la formación de osteoclastos inducida por IL-17A desempeña un papel crucial en la reabsorción ósea en la artritis reumatoide. También se cree que la IL-17A desempeña un papel clave en algunos otros trastornos

autoinmunitarios tales como la esclerosis múltiple (Matusevicius y col., *Mult. Scler.*, 5: 101-104 (1999); Kurasawa, K., y col., *Arthritis Rheu* 43 (ii): 2455-63 (2000)) y psoriasis (Teunisen, M.B., y col., *J Invest Dermatol* 111 (4): 645-9 (1998); Albanesi, C., y col., *J Invest Dermatol* 115 (1): 81-7 (2000) y Homey, B., y col., *J. Immunol.* 164 (12): 6621-32 (2000)).

- 5 Se ha demostrado adicionalmente, por señalización intracelular, que IL-17A estimula la afluencia de  $Ca^{2+}$  y una reducción en [cAMP] en macrófagos humanos Jovanovic y col., *J. Immunol.*, 160: 3513 [1998]). IL-17A induce la activación de NF- $\kappa$ B en fibroblastos, [Yao y col., *Immunity*, 3: 811 (1995), Jovanovic y col., *Supra*], mientras induce la activación de NF- $\kappa$ B y proteína cinasas activadas por mitógenos en macrófagos (Shalom-Barek y col., *J. Biol. Chem.*, 273: 27467 [1998]). Además, IL-17A también comparte similitud de secuencia con el factor 7 a modo de  
10 citocinas de mamífero que está involucrado en el crecimiento de los huesos y cartílagos.

La interleucina 17A se reconoce actualmente como el miembro prototipo de una familia emergente de citocinas (véase la revisión por Gaffen, 2009 *Nature Review Immunology* 9: 556-567). La secuenciación a gran escala del genoma humano y de otros vertebrados ha revelado la presencia de genes adicionales que codifican proteínas claramente relacionadas con IL-17A, definiendo así una nueva familia de citocinas. Hay al menos 6 miembros de la familia IL-17 en humanos y ratones, incluidos IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F, así como 6 receptores relacionados IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC (también conocido como IL-17 RL), IL-17RD e IL-17RF (Gaffen *ibid.*). Se ha demostrado que uno de dichos miembros de las IL-17 (designado IL-17F) se une al receptor de las IL-17 humano (IL-17R) (Yao y col., *Cytokine*, 9 (11): 794-800 (1997)). La caracterización inicial sugiere que, como IL-17A, varias de estas moléculas recientemente identificadas tienen la capacidad de modular la función inmunitaria. Las potentes acciones inflamatorias que se han identificado para varios de estos factores y las asociaciones emergentes con las principales enfermedades humanas sugieren que estas proteínas pueden tener un papel importante en los procesos inflamatorios y pueden ofrecer oportunidades para la intervención terapéutica.

El gen que codifica la IL-17F humana se encuentra adyacente al que codifica IL-17A (Hymowitz, S.G., y col., *Embo J*, 20 (19): 5332-41 (2001)). IL-17A e IL-17F comparten aproximadamente 50 % de identidad de aminoácidos mientras que los otros miembros de la familia IL-17 comparten una identidad de aminoácidos más limitada de 15-27 %, lo que sugiere que IL-17A e IL-17F forman un subgrupo distinto dentro de la familia IL-17 (Starnes y col., *J Immunol*, 167 (8): 4137-40 (2001); Aggarwal y Gurney, *J. Leukoc Biol*, 71 (1): 1-8 (2002)). IL-17F parece tener acciones biológicas de tipo IL-17A, y es capaz de promover la producción de IL-6, IL-8 y G-CSF a partir de una amplia variedad de células. De tipo IL-17A, es capaz de inducir la liberación de la matriz cartilaginosa e inhibir nueva síntesis de la matriz cartilaginosa (véase US-2002-0177188-A1 publicado el 28 de noviembre, 2002). Por ello, igual  
30 que IL-17A, la IL-17F pueden contribuir potencialmente a la patología de los trastornos inflamatorios.

Recientemente, se ha observado que tanto la IL-17A como la IL-17F se inducen en las células T mediante la acción de la interleucina 23 (IL-23) (Aggarwal y col., *J. Biol. Chem.*, 278 (3): 1910-4 (2003)). La observación de que IL-17A e IL-17F comparten una similar localización cromosómica y significativa similitud de secuencia, así como la observación de que IL-17A e IL-17F parecen ser inducidos con la misma población de células en respuesta a un estímulo específico ha llevado a la identificación de una nueva citocina humana que está compuesta por un heterodímero covalente (a través de 2 enlaces disulfuro) de la IL-17A e IL-17F (designado, en el presente documento, IL-17A/F), véase también el documento WO 05/010044, Wright y col., *J. Biol. Chem.*, 282: 13447 (2007); Kawaguchi y col., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 114: 1265 (2004); y Kolls, JK y col., *Immunity*, 21: 467 (2004).

40 El documento WO 2009/136286 A2 describe anticuerpos monoclonales que se unen a IL-17A, IL-17F y el complejo heterodimérico IL-17A/IL-17F. El documento WO 2008/047134 A2 describe anticuerpos de rata que se pueden unir a IL-17A e IL-17F y un complejo heterodimérico IL-17A/IL-17F. El documento WO 2010/025400 A2 describe anticuerpos IgG que se unen a IL-17A, IL-17F e IL-17A/F.

Los polipéptidos y las composiciones de la presente invención se pueden usar, generalmente, para modular y, en particular, inhibir y/o impedir, la unión de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con los complejos IL-17RA y/o IL-17RC, y así modular y, en particular, inhibir o impedir, la señalización que está mediada por la unión de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con los complejos IL-17RA y/o IL-17RC, modular las vías biológicas en las cuales está involucrada la unión de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con los complejos de las IL-17RA y/o IL-17RC, y/o modular los mecanismos biológicos, las respuestas y los efectos asociados con dicha señalización o estas vías. Aunque la estequiometría del complejo receptor de las IL-17 no está determinada de manera definitiva, se cree que IL-17A, IL-17F e IL-17A/F señalizan a través de dímeros y/o trímeros de las IL-17RA y/o IL-17RC (Gaffen *ibid.*).

Como tal, los polipéptidos y composiciones de la presente invención se pueden usar para la prevención y tratamiento (como se define en el presente documento) de enfermedades y trastornos relacionados con mecanismos inmunitarios (en lo sucesivo denominados "enfermedades y trastornos de la invención relacionados con mecanismos inmunitarios"). Generalmente, las "enfermedades y trastornos de la invención relacionados con mecanismos inmunitarios" se pueden definir como enfermedades y trastornos que pueden evitarse y/o tratarse, respectivamente, administrando de forma adecuada a un sujeto que lo necesita (es decir, que tiene la enfermedad o trastorno o al menos a uno de sus síntomas y/o en riesgo de captar o desarrollar la enfermedad o trastorno) de un polipéptido o de  
60

una composición de la invención (y, en particular, de una cantidad del mismo farmacéuticamente activa) y/o de un principio activo conocido activo contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o una vía o mecanismo biológico en el que interviene cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (y, en particular, de una cantidad de las mismas farmacéuticamente activa). Ejemplos de dichas enfermedades y trastornos de la invención relacionados con mecanismos inmunitarios serán evidentes para el experto basados en la divulgación del presente documento y, por ejemplo, incluyen las siguientes enfermedades y trastornos: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, espondiloartropatías, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias idiopáticas, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémica, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad renal mediada por mecanismos inmunitarios, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico como la esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barre, y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedades hepato biliares tales como hepatitis crónica activa autoinmunitaria infecciosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria del intestino, enteropatía sensible al gluten, y enfermedad de Whipple, enfermedades de la piel autoinmunitaria o mediadas por mecanismos inmunitarios, incluidas las enfermedades de la piel bullosa, eritema multiforme y dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedades alérgicas como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad alimentaria y urticaria, enfermedades inmunológicas del pulmón tal como neumonía eosinófila, fibrosis pulmonar idiopática y neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades asociadas a trasplantes, incluido el rechazo al injerto y la enfermedad de injerto contra anfitrión.

En particular, polipéptidos y composiciones de la presente invención pueden usarse para la prevención y tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con el sistema inmunitario que se caracterizan por una señalización excesiva y/o no deseada mediada por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o por la vía (o vías) en las que están involucradas cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Los ejemplos de tales enfermedades y trastornos de la invención relacionados con el sistema inmunitario volverán a ser evidentes para el experto basado en la divulgación del presente documento.

Por ello, sin limitarse a ellos, los polipéptidos de la invención pueden usarse, por ejemplo, para evitar y/o tratar todas las enfermedades y trastornos que actualmente se están previniendo o tratando con principios activos que pueden modular cualquiera de las señalizaciones mediadas por IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F que incluye combinaciones de éstas, tales como las mencionadas en la técnica anterior citada anteriormente. También se prevé que los polipéptidos de la invención pueden usarse para evitar y/o tratar todas las enfermedades y trastornos para cuyo tratamiento con tales principios activos se está desarrollando actualmente, se han propuesto o se propondrán o desarrollarán en el futuro. Además, se prevé que, debido a sus propiedades favorables como se describe adicionalmente en el presente documento, los polipéptidos de la presente invención se pueden usar para la prevención y tratamiento de otras enfermedades y trastornos distintos de aquellos para los cuales se están usando o se propondrán o se desarrollarán estos principios activos conocidos; y/o que los polipéptidos de la presente invención pueden proporcionar nuevos procedimientos y regímenes para tratar las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento.

Otras aplicaciones y usos de los polipéptidos de la invención resultarán evidentes para el experto a partir de la divulgación adicional en el presente documento.

Generalmente, un objeto de la invención es proporcionar agentes farmacológicamente activos, así como composiciones que comprenden los mismos, que pueden usarse en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos de la invención relacionados con el sistema inmunitario y de otras enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento; y proporcionar procedimientos para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de tales enfermedades y trastornos que implican la administración y/o el uso de dichos agentes y composiciones.

En particular, un objeto de la invención es proporcionar tales agentes, composiciones y/o procedimientos farmacológicamente activos que tienen ciertas ventajas en comparación con los agentes, composiciones y/o procedimientos que se utilizan y/o conocen actualmente en la técnica. Estas ventajas resultarán evidentes a partir de la descripción adicional siguiente.

Más concretamente, un objeto de la invención es proporcionar proteínas terapéuticas que se puedan usar como agentes farmacológicamente activos, así como composiciones que comprendan los mismos, para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con el sistema inmunitario de la invención y de las enfermedades y trastornos adicionales mencionados en el presente documento; y proporcionar procedimientos para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de tales enfermedades y trastornos que implican la administración y/o el uso de tales proteínas y composiciones terapéuticas.

Por consiguiente, un objeto específico de la presente invención es proporcionar polipéptidos que se dirijan (como se reivindica en el presente documento) contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, en particular contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de un animal de sangre caliente, más concretamente contra cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de un mamífero, y especialmente contra cualquiera de las IL-

17A, IL-17F y/o IL-17A/F humanas incluidas las combinaciones de éstas; y proporcionar proteínas y polipéptidos que comprenden o consisten esencialmente en al menos una de tales secuencias de aminoácidos.

En particular, un objeto específico de la presente invención es proporcionar tales polipéptidos que sean adecuados para uso profiláctico, terapéutico y/o diagnóstico en un animal de sangre caliente y, en particular, en un mamífero, y más concretamente en un ser humano.

Más concretamente, un objeto específico de la presente invención es proporcionar tales polipéptidos que se puedan usar para la prevención, tratamiento, mitigación y/o diagnóstico de una o más enfermedades, trastornos o afecciones asociados con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y/o mediadas por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (tales como las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas en el presente documento) en un animal de sangre caliente, en particular en un mamífero, y más concretamente en un ser humano.

Es también un objeto específico de la invención proporcionar tales polipéptidos que se puedan usar en la preparación de composiciones farmacéuticas o veterinarias para la prevención y/o tratamiento de una o más enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con y/o mediadas por cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (tales como las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas en el presente documento) en un animal de sangre caliente, en particular en un mamífero, y más concretamente en un ser humano.

En la invención, generalmente, estos objetos se logran mediante el uso de los polipéptidos y composiciones que se describen en el presente documento. Como se mencionó, las secuencias de aminoácidos usadas en la invención son preferiblemente dominios variables únicos de inmunoglobulina o "ISV" como se describe en el presente documento, y las proteínas y polipéptidos utilizados en la invención son preferiblemente proteínas y polipéptidos que comprenden uno o más de dichos dominios variables únicos de inmunoglobulina.

Más concretamente, la invención proporciona polipéptidos que se pueden unir a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, como se define en las reivindicaciones con una afinidad (medida y/o expresada de forma adecuada como un valor  $K_D$  (real o aparente), un valor  $K_A$  (real o aparente)), una velocidad  $k_{on}$  y/o una velocidad  $k_{off}$ , o, como alternativa, como un valor de  $CI_{50}$ , como se describe adicionalmente en el presente documento) que es como se define en el presente documento.

En particular, las secuencias de aminoácidos y polipéptidos de la invención son preferiblemente como se define en las reivindicaciones y tales que:

- se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, tal como  $10^{-5}$  a  $10^{-15}$  mol/litro y, preferiblemente,  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos tal como  $10^{-7}$  a  $10^{-15}$  mol/litro y, más preferiblemente,  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o  $10^{-8}$  a  $10^{-15}$  mol/litro (es decir, con una constante de asociación ( $K_A$ ) de  $10^5$  a  $10^{12}$  litros/mol o más tal como  $10^5$  a  $10^{15}$  litros/mol y, preferiblemente, de  $10^7$  a  $10^{12}$  litros/mol o más, tal como  $10^7$  a  $10^{15}$  litros/mol y, más preferiblemente, de  $10^8$  a  $10^{12}$  litros/mol o de  $10^8$  a  $10^{15}$  litros/mol);

y/o tal que:

- se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad  $k_{on}$  de entre  $10^2 M^{-1} s^{-1}$  y aproximadamente  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , tal como entre  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ ;

y/o tal que:

- se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad  $k_{off}$  entre  $1 s^{-1}$  ( $t_{1/2} = 0,69 s$ ) y  $10^{-6} s^{-1}$  (que proporciona un complejo casi irreversible con un  $t_{1/2}$  de múltiples días), preferiblemente entre  $10^{-2} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , tal como entre  $10^{-4} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ .

Preferiblemente, una secuencia de aminoácidos monovalente usada en la invención (o un polipéptido que contiene solo una secuencia de aminoácidos de la invención) es preferiblemente tal que se unirá a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad menor que 500 nM, preferiblemente menor que 200 nM, más preferiblemente menor que 10 o 1 nM, tal como menos de 500 pM.

Algunos valores  $CI_{50}$  preferidos para la unión de las secuencias de aminoácidos o polipéptidos de la invención a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, resultarán evidentes a partir de la descripción adicional y los ejemplos en el presente documento.

Se observa que tal como se usa en el presente documento, "se puede unir específicamente a" y "se une específicamente a" se usan como sinónimos y se refieren a la capacidad de unirse específicamente a la entidad respectivamente indicada.

- Para la unión a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, una secuencia de aminoácidos de la invención contendrá generalmente dentro de su secuencia de aminoácidos uno o más restos de aminoácidos o uno o más tramos de restos de aminoácidos (es decir, con cada "tramo" que comprende dos o más restos de aminoácidos que son adyacentes entre sí o muy cercanos entre ellos, es decir, en la estructura primaria o terciaria de la secuencia de aminoácidos) a través de la cual la secuencia de aminoácidos de la invención pueden unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, cuyos restos de aminoácidos o tramos de restos de aminoácidos forman así el "sitio" para la unión a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (también denominado en el presente documento "sitio de unión a antígeno").
- Los polipéptidos proporcionados por la invención están preferiblemente en forma esencialmente aislada (como se define en el presente documento) o forman parte de una proteína o polipéptido, que puede comprender o consistir esencialmente de una o más secuencias de aminoácidos de la invención y que de forma opcional puede comprender una o más secuencias de aminoácidos adicionales (todas unidas opcionalmente a través de uno o más enlazadores adecuados). Por ejemplo, y sin limitación, los polipéptidos de la invención pueden usarse como una unidad de unión en tal proteína o polipéptido, que puede contener opcionalmente una o más secuencias de aminoácidos adicionales que pueden servir como una unidad de unión (es decir, contra una o más dianas que cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas), para proporcionar un polipéptido monovalente, multivalente o multiespecífico de la invención, respectivamente, todo como se describe en el presente documento. Dicha proteína o polipéptido también puede estar en forma esencialmente aislada (como se define en el presente documento).
- Los polipéptidos de la invención como tales consisten preferiblemente, esencialmente, en una única cadena de aminoácidos que no está enlazada mediante puentes disulfuro a cualquier otra secuencia o cadena de aminoácidos (pero que puede contener o no uno o más puentes disulfuro intramoleculares. Por ejemplo, se sabe que los Nanobodies, como se describe en el presente documento, a veces pueden contener un puente disulfuro entre CDR3 y CDR1 o FR2). Sin embargo, debe señalarse que una o más secuencias de aminoácidos de la invención se pueden enlazar entre sí y/o con otras secuencias de aminoácidos (p. ej., a través de puentes disulfuro) para proporcionar construcciones peptídicas que también pueden ser útiles en la invención (p. ej., fragmentos Fab', fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, construcciones ScFv, "diacuerpos" y otras construcciones multiespecíficas. Se hace referencia, por ejemplo, a la revisión de Holliger y Hudson, Nat Biotechnol. 2005 Sep; 23(9): 1126-36).
- Generalmente, cuando un polipéptido de la invención (o un compuesto, construcción o polipéptido que comprende el mismo) está destinado a la administración a un sujeto (por ejemplo, para fines terapéuticos y/o diagnósticos como se describe en el presente documento), preferiblemente es una secuencia de aminoácidos que no aparece de forma natural en dicho sujeto; o, cuando aparece de forma natural en dicho sujeto, en forma esencialmente aislada (como se define en el presente documento).
- También será evidente para el experto que para uso farmacéutico, los polipéptidos de la invención (así como los compuestos, construcciones y polipéptidos que comprenden los mismos) están dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F humanas, incluidas las combinaciones de éstas, como se define en las reivindicaciones; mientras que para fines veterinarios, los polipéptidos de la invención se dirigen preferiblemente contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (como se especifica en las reivindicaciones) a partir de la especie a tratar, o tienen al menos reactividad cruzada con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, a partir de la especie a tratar.
- Además, un polipéptido de la invención puede opcionalmente, y además al menos de un sitio de unión para unirse contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, contener uno o más sitios de unión adicionales para unirse contra otros antígenos, proteínas o dianas.
- En la presente descripción y reivindicaciones, los siguientes términos se definen de la siguiente manera:
- A) Secuencias de tipo 04G01: una "secuencia de tipo 04G01", "ISV de tipo 04G01" o "bloque de construcción de tipo al 04G01" se define como un ISV (como se describe en el presente documento) que comprende:
- a) una CDR1 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos IHVMG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 3, 2 o 1 aminoácidos (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos IHVMG; y/o
- b) una CDR2 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo al menos 90 % o más que 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG; y/o
- c) una CDR3 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo al menos 90 % o más que 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de

aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH;

5 en el que las secuencias de entramado presentes en dicho ISV son como se describe adicionalmente en el presente documento, y en las que CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 04G01  
 10 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM y/o el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $Cl_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 35 nM.

20 Preferiblemente, en tal secuencia de tipo 04G01, CDR1 y CDR2 son como se define en a) y b), respectivamente; o CDR1 y CDR3 son como se define en a) y c), respectivamente; o CDR2 y CDR3 son como se define en b) y c), respectivamente. Más preferiblemente, en tal secuencia de tipo 04G01, CDR1, CDR2 y CDR3 son como se define en a), b) y c), respectivamente. De nuevo, en tal secuencia de tipo 04G01, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $Cl_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM y/o el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 35 nM.

35 Por ejemplo, en tal secuencia de tipo 04G01: CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos IHVMG (siendo CDR2 y CDR3 como se define en b) y c), respectivamente); y/o CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG (siendo CDR1 y CDR3 como se define en a) y c), respectivamente); y/o CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH (siendo CDR1 y CDR2 como se define en a) y b), respectivamente). Particularmente, cuando una secuencia de tipo 04G01 está según este aspecto: CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos IHVMG, y CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG (siendo CDR3 como se define en c) anteriormente); y/o CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos IHVMG, y CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH (siendo CDR2 como se define en b) anteriormente); y/o CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG, y CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH (siendo CDR1 como se define en a) anteriormente). De nuevo, en tales secuencias de tipo 04G01, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM y/o el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 35 nM.

En un aspecto específicamente preferido, una "secuencia de tipo 04G01", un "ISV de tipo 04G01" o un "bloqueo

de construcción de tipo 04G01" es un ISV que comprende:

d) una CDR1 que es (i) la secuencia de aminoácidos IHVMG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 3, 2 o 1 aminoácidos (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos IHVMG; y/o

5 e) una CDR2 que es (i) la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG; y/o

10 f) una CDR3 que es (i) la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH;

15 en el que las secuencias de entramado presentes en dicho ISV son como se describe adicionalmente en el presente documento, y en las que CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de 0,3 µ/ml de la producción de la IL-6 inducida por IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM y/o el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 35 nM.

30 Preferiblemente, en una secuencia de tipo 04G01 según este aspecto específicamente preferido, CDR1 y CDR2 son como se define en d) y e), respectivamente; o CDR1 y CDR3 son como se define en d) y f), respectivamente; o CDR2 y CDR3 son como se define en e) y f), respectivamente. Más preferiblemente, en dicha secuencia de tipo 04G01, CDR1, CDR2 y CDR3 son como se define en d), e) y f), respectivamente. De nuevo, en dicha secuencia de tipo 04G01, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM y/o el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de 1,5 µg/ml de la producción de la IL-6 inducida por IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 35 nM.

45 Por ejemplo, en una secuencia de tipo 04G01 según este aspecto específicamente preferido: CDR1 es la secuencia de aminoácidos IHVMG (siendo CDR2 y CDR3 como se define en e) y f), respectivamente); y/o CDR2 es la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG (siendo CDR1 y CDR3 como se define en d) y f), respectivamente); y/o CDR3 es la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH (siendo CDR1 y CDR3 como se define en d) y e), respectivamente). Particularmente, cuando una secuencia de tipo 04G01 está según este aspecto: CDR1 es la secuencia de aminoácidos IHVMG y CDR2 es la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG (siendo CDR3 como se define en f) anterior); y/o CDR1 es la secuencia de aminoácidos IHVMG y CDR3 es la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSSEAH (siendo CDR2 como se define en e) anterior); y/o CDR2 es la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG, y CDR3 es EIGYYSGGTYYSSEAH (siendo CDR1 como se define en d) anterior). De nuevo, en dichas secuencias de tipo 04G01, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de

bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM y/o el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 35 nM.

En una secuencia de tipo 04G01 particularmente preferida: CDR1 es la secuencia de aminoácidos IHVMG, CDR2 es la secuencia de aminoácidos LIFSGGSADYADSVKG; y CDR3 es la secuencia de aminoácidos EIGYYSGGTYYSEAH.

En toda la secuencia de tipo 04G01 descrita en este párrafo A), las secuencias de entramado pueden ser como se describe adicionalmente en el presente documento. Preferiblemente, las secuencias de entramado son tales que las secuencias de entramado tengan al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 %, tal como al menos 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de entramado de 04G01 (que, por ejemplo, puede determinarse determinando el grado global de identidad de secuencia de una secuencia dada con la secuencia de 04G01 sin tener en cuenta las CDR en el cálculo). De nuevo, la combinación de CDR y entramados presentes en una secuencia determinada son preferiblemente tales que el ISV de tipo 04G01 resultante tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM y/o el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de 1,5 µg/ml de la producción de la IL-6 inducida por IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 35 nM.

En un aspecto específico, una secuencia de tipo 04G01 es un ISV que tiene al menos un 70 %, tal como al menos un 80 %, por ejemplo, al menos un 85 %, tal como al menos un 90 % o más de un 95 % de identidad de secuencia con la SEC ID N°: 635. Por ejemplo, en una secuencia de tipo 04G01 según este aspecto, las CDR pueden estar según el aspecto específicamente preferido descrito anteriormente, y puede ser particularmente (pero sin limitación) IHVMG (CDR1); LIFSGGSADYADSVKG (CDR2); y EIGYYSGGTYYSEAH (CDR3). De nuevo, preferiblemente, la combinación de CDR y entramados presentes en un ISV de tipo 04G01 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 04G01 resultante tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar por cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM y/o el ISV de tipo 04G01 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 35 nM.

En un aspecto particular, cualquier secuencia de tipo 04G01 puede ser una secuencia humanizada y/u optimizada en la secuencia, como se describe adicionalmente en el presente documento.

B) Secuencias de tipo 16A04: una "secuencia de tipo 16A04", "ISV de tipo 16A04" o "bloque de construcción de tipo 16A04" se define como un ISV (como se describe en el presente documento) que comprende:

a) una CDR1 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos SYVVG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 2 o (preferiblemente) 1 aminoácido (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos SYVVG; y/o

b) una CDR2 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (como se define en el presente documento) con la

secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD; y/o

c) una CDR3 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFRSEY o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFRSEY; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFRSEY;

en el que las secuencias de entramado presentes en dicho ISV son como se describe adicionalmente en el presente documento, y en las que CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, tal como, por ejemplo, se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de 4,5 µg/ml de la producción de la IL-6 inducida por IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 300 nM, más preferiblemente menos de 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 180 nM, 175 nM, 160 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 65 nM, 60 nM, o 55 nM o incluso más preferiblemente menos de 50 nM.

Preferiblemente, en tal secuencia de tipo 16A04, CDR1 y CDR2 son como se define en a) y b), respectivamente; o CDR1 y CDR3 son como se define en a) y c), respectivamente; o CDR2 y CDR3 son como se define en b) y c), respectivamente. Más preferiblemente, en dicha secuencia de tipo 16A04, CDR1, CDR2 y CDR3 son como se define en a), b) y c), respectivamente. De nuevo, en dicha secuencia de tipo 16A04, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, tal como, por ejemplo, se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 300 nM, más preferiblemente menos de 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 180 nM, 175 nM, 160 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tales como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 65 nM, 60 nM, o 55 nM o incluso más preferiblemente menos de 50 nM.

Por ejemplo, en dicha secuencia de tipo 16A04: CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos SYVVG (siendo CDR2 y CDR3 como se define en b) y c), respectivamente); y/o CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD (siendo CDR1 y CDR3 como se define en a) y c), respectivamente); y/o CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFRSEY (siendo CDR1 y CDR2 como se define en a) y b), respectivamente). Particularmente, cuando una secuencia de tipo 16A04 está según este aspecto: CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos SYVVG y CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD (siendo CDR3 como se define en c) anterior); y/o CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos SYVVG y CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFRSEY (siendo CDR2 como se define en b) anterior); y/o CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD, y CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFRSEY (siendo CDR1 como se define en a) anterior). De nuevo, en tales secuencias de tipo 16A04, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo está determinada por un ensayo basado en células de HT-1080, tal como, por ejemplo, se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 300 nM, más preferiblemente menos de 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 180 nM, 175 nM, 160 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM,

70 nM, 65 nM, 60 nM, o 55 nM o incluso más preferiblemente menos de 50 nM.

En un aspecto específicamente preferido, una “*secuencia de tipo 16A04*”, “*ISV de tipo 16A04*” o “*bloque de construcción de tipo 16A04*” es un ISV que comprende:

- 5 d) una CDR1 que es (i) la secuencia de aminoácidos SYVVG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene solo 2 o (preferiblemente) 1 diferencia o diferencias de aminoácidos (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos SYVVG; y/o
- 10 e) una CDR2 que es (i) la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD; y/o
- 15 f) una CDR3 que es (i) la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFGRSEY o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFGRSEY; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFGRSEY;

20 en el que las secuencias de entramado presentes en tal ISV son como se describe adicionalmente en el presente documento, y en las que CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, tal como, por ejemplo, se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 300 nM, más preferiblemente menos de 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 180 nM, 175 nM, 160 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 65 nM, 60 nM, o 55 nM o incluso más preferiblemente menos de 50 nM. Preferiblemente, en una secuencia de tipo 16A04 según este aspecto específicamente preferido, CDR1 y CDR2 son como se define en d) y e), respectivamente; o CDR1 y CDR3 son como se define en d) y f), respectivamente; o CDR2 y CDR3 son como se define en e) y f), respectivamente. Más preferiblemente, en dicha secuencia de tipo 16A04, CDR1, CDR2 y CDR3 son como se define en d), e) y f), respectivamente. De nuevo, en tal secuencia de tipo 16A04, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, tal como, por ejemplo, se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 300 nM, más preferiblemente menos de 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 180 nM, 175 nM, 160 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 65 nM, 60 nM o 55 nM o incluso más preferiblemente menos de 50 nM.

50 Por ejemplo, en una secuencia de tipo 16A04 según este aspecto específicamente preferido: CDR1 es la secuencia de aminoácidos SYVVG (siendo CDR2 y CDR3 como se define en e) y f), respectivamente); y/o CDR2 es la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD (siendo CDR1 y CDR3 como se define en d) y f), respectivamente); y/o CDR3 es la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFGRSEY (siendo CDR1 y CDR2 como se define en d) y e), respectivamente). Particularmente, cuando una secuencia de tipo 16A04 está según este aspecto: CDR1 es la secuencia de aminoácidos SYVVG y CDR2 es la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD (siendo CDR3 como se define en f) anterior); y/o CDR1 es la secuencia de aminoácidos SYVVG y CDR3 es la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFGRSEY (siendo CDR2 como se define en e) anterior); y/o CDR2 es la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD y CDR3 es DQEFGYLRFGRSEY (siendo CDR1 como se define en d) anterior). De nuevo, en tales secuencias de tipo 16A04, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento).

Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, tal como, por ejemplo, se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 300 nM, más preferiblemente menos de 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 180 nM, 175 nM, 160 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 65 nM, 60 nM, o 55 nM o incluso más preferiblemente menos de 50 nM.

En una secuencia de tipo 16A04 particularmente preferida: CDR1 es la secuencia de aminoácidos SYVVG, CDR2 es la secuencia de aminoácidos AISGSGDSIYYAVSEKD; y CDR3 es la secuencia de aminoácidos DQEFGYLRFRSEY.

En toda la secuencia de tipo 16A04 descrita en este párrafo B), las secuencias de entramado pueden ser como se describe adicionalmente en el presente documento. Preferiblemente, las secuencias de entramado son tales que las secuencias de entramado tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 %, tal como al menos 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de entramado de 16A04 (que, por ejemplo, se pueden determinar determinando el grado global de identidad de secuencia de una secuencia dada con la secuencia de 16A04 sin tener en cuenta las CDR en el cálculo). De nuevo, la combinación de CDR y entramados presentes en una secuencia determinada son preferiblemente tales que el ISV de tipo 16A04 resultante tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, tal como, por ejemplo, se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 300 nM, más preferiblemente menos de 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 180 nM, 175 nM, 160 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 65 nM, 60 nM, o 55 nM o incluso más preferiblemente menos de 50 nM.

En un aspecto específico, una secuencia de tipo 16A04 es un ISV que tiene al menos 70 %, tal como al menos 80 %, por ejemplo, al menos 85 %, tal como al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con SEC ID N°: 648. Por ejemplo, en una secuencia de tipo 16A04 según este aspecto, las CDR pueden ser según el aspecto específicamente preferido descrito anteriormente, y, en particular (pero sin limitación) pueden ser SYVVG (CDR1); AISGSGDSIYYAVSEKD (CDR2); y DQEFGYLRFRSEY (CDR3). De nuevo, preferiblemente, la combinación de CDR y entramados presentes en tal ISV de tipo 16A04 son preferiblemente tal que el ISV de tipo 16A04 resultante tiene una actividad de bloqueo, que puede ser determinada mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, tal como, por ejemplo, se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 300 nM, más preferiblemente menos de 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 180 nM, 175 nM, 160 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 16A04 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 65 nM, 60 nM, o 55 nM o incluso más preferiblemente menos de 50 nM.

En un aspecto particular, cualquier secuencia de tipo 16A04 puede ser una secuencia humanizada, como se describe adicionalmente en el presente documento.

C) Secuencias de tipo 13B03: una "secuencia de tipo 13B03", un "ISV de tipo 13B03" o un "bloque de construcción de tipo 13B03" se define como un ISV (como se describe en el presente documento) que comprende:

a) una CDR1 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos INWFG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 3, 2 o 1 aminoácidos (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos INWFG; y/o

b) una CDR2 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos el 85 %, por ejemplo al menos el 90 % o más del 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de

aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG; y/o

- 5 c) una CDR3 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos DLSTVRY o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 % o más que 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos DLSTVRY; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos DLSTVRY;

10 en el que las secuencias de entramado presentes en dicho ISV son como se describe adicionalmente en el presente documento, y en el que CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o por medio de los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o aún más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 300 nM, 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 175 nM, 160 nM, o 155 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tales como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 30 nM. Preferiblemente, en dicha secuencia de tipo 13B03, CDR1 y CDR2 son como se define en a) y b), respectivamente; o CDR1 y CDR3 son como se define en a) y c), respectivamente; o CDR2 y CDR3 son como se define en b) y c), respectivamente. Más preferiblemente, en dicha secuencia de tipo 13B03, CDR1, CDR2 y CDR3 son como se define en a), b) y c), respectivamente. De nuevo, en dicha secuencia de tipo 13B03, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o por ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo está determinada por un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 300 nM, 250 nM o incluso menos, como menos de 200 nM o 175 nM, 160 nM o 155 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 30 nM.

Por ejemplo, en dicha secuencia de tipo 13B03: CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos INWFG (siendo CDR2 y CDR3 como se define en b) y c), respectivamente); y/o CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG (siendo CDR1 y CDR3 como se define en a) y c), respectivamente); y/o CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos DLSTVRY (con CDR1 y CDR2 como se define en a) y b), respectivamente). Particularmente, cuando una secuencia de tipo 13B03 es según este aspecto: CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos INWFG, y CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG (siendo CDR3 como se define en c) anterior); y/o CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos INWFG, y CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos DLSTVRY (siendo CDR2 como se define en b) anterior); y/o CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG, y CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos DLSTVRY (siendo CDR1 como se define en a) anterior).

60 De nuevo, en tales secuencias de tipo 13B03, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, mediante ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tales como se describe en

el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o aún más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 300 nM, 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 175 nM, 160 nM, o 155 nM o incluso más preferiblemente de menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 30 nM.

En un aspecto específicamente preferido, una “*secuencia de tipo 13B03*”, “*ISV de tipo 13B03*” o “*bloque de construcción de tipo 13B03*” es un ISV que comprende:

d) una CDR1 que es (i) la secuencia de aminoácidos INWFG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 3, 2 o 1 aminoácidos (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos INWFG; y/o

e) una CDR2 que es (i) la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG; y/o

f) una CDR3 que es (i) la secuencia de aminoácidos DLSTVRY o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 % o más del 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos DLSTVRY; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos DLSTVRY;

en el que las secuencias de entramado presentes en tal ISV son como se describe adicionalmente en el presente documento, y en el que CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o por medio de los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 300 nM, 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 175 nM, 160 nM, o 155 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 30 nM. Preferiblemente, en una secuencia de tipo 13B03 según este aspecto específicamente preferido, CDR1 y CDR2 son como se define en d) y e), respectivamente; o CDR1 y CDR3 son como se define en d) y f), respectivamente; o CDR2 y CDR3 son como se define en e) y f), respectivamente. Más preferiblemente, en una secuencia de tipo 13B03, CDR1, CDR2 y CDR3 son como se define en d), e) y f), respectivamente. De nuevo, en tal secuencia de tipo 13B03, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, mediante ensayos Alphascreen (p. ej., como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo es determinada por un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9.

Preferiblemente, el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 5 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 300 nM, 250 nM o incluso menos, tal

como menos de 200 nM o 175 nM, 160 nM, o 155 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 30 nM.

Por ejemplo, en una secuencia de tipo 13B03 según este aspecto específicamente preferido: CDR1 es la secuencia de aminoácidos INWFG (siendo CDR2 y CDR3 como se define en e) y f), respectivamente); y/o CDR2 es la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG (siendo CDR1 y CDR3 como se define en d) y f), respectivamente); y/o CDR3 es la secuencia de aminoácidos DLSTVRY (siendo CDR1 y CDR3 como se define en d) y e), respectivamente). Particularmente, cuando una secuencia de tipo 13B03 está según este aspecto: CDR1 es la secuencia de aminoácidos INWFG y CDR2 es la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG (siendo CDR3 como se define en f) anterior); y/o CDR1 es la secuencia de aminoácidos INWFG y CDR3 es la secuencia de aminoácidos DLSTVRY (siendo CDR2 como se define en e) anterior); y/o CDR2 es la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG y CDR3 es DLSTVRY (siendo CDR1 como se define en d) anterior). De nuevo, en tales secuencias de tipo 13B03, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 300 nM, 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 175 nM, 160 nM, o 155 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 30 nM. En una secuencia de tipo 13B03 particularmente preferida: CDR1 es la secuencia de aminoácidos INWFG, CDR2 es la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG; y CDR3 es la secuencia de aminoácidos DLSTVRY.

En toda la secuencia de tipo 13B03 descrita en este párrafo C), las secuencias de entramado pueden ser como se describe adicionalmente en el presente documento. Preferiblemente, las secuencias de entramado son tales que las secuencias de entramado tengan al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 %, tal como al menos 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de entramado de 13B03 (que, por ejemplo, puede determinarse determinando el grado global de identidad de secuencia de una secuencia dada con la secuencia de 13B03 sin tener en cuenta las CDR en el cálculo). De nuevo, la combinación de las CDR y entramados presentes en una secuencia dada es preferiblemente tal que el ISV de tipo 13B03 resultante tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 300 nM, 250 nM o incluso menos, tal como menos de 200 nM o 175 nM, 160 nM, o 155 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $Cl_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tales como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 30 nM.

En un aspecto específico, una secuencia de tipo 13B03 es un ISV que tiene al menos 70 %, al menos 80 %, por ejemplo, al menos 85 %, tal como al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con SEC ID N°: 662. Por ejemplo, en una secuencia de tipo 13B03 según este aspecto, las CDR pueden ser según el aspecto específicamente preferido descrito anteriormente, y pueden ser particularmente (pero sin limitación) INWFG (CDR1); GIRWSDAYTEYANSVKG (CDR2); y DLSTVRY (CDR3). De nuevo, preferiblemente, la combinación de CDR y los entramados presentes en dicho ISV de tipo 13B03 son preferiblemente tal que el ISV de tipo 13B03 resultante tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado

conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, mediante ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o por medio de los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo está determinada por un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 20 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV 13B03 tiene un actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 300 nM, 250 nM o incluso menos, como menos de 200 nM o 175 nM, 160 nM o 155 nM o incluso más preferiblemente menos de 150 nM y/o el ISV de tipo 13B03 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 30 nM.

En un aspecto particular, cualquier secuencia de tipo 13B03 puede ser una secuencia humanizada y/u optimizada en la secuencia, como se describe adicionalmente en el presente documento.

En este contexto, una realización adicional de la invención se refiere también a un polipéptido que comprende

- (i) una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG; y/o
- (ii) una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos DLSTVRY;

en donde las secuencias CDR2 y CDR3 (i) y (ii) pueden comprender en total hasta cuatro supresiones, inserciones y/o sustituciones de un único aminoácido; y

en donde el polipéptido se une específicamente a IL-17A y/o IL-17F y en donde preferiblemente el polipéptido se une específicamente a IL-17A con una  $K_d$  de menos de 50 pM y a IL-17F con una  $K_d$  de menos de 5 nM.

Preferiblemente, el polipéptido de esta realización se une específicamente al menos a un epítipo de la IL-17A seleccionado de los aminoácidos L74, Y85 y N88 de la IL-17A. Preferiblemente, el polipéptido de esta realización se une específicamente al menos a tres epítipos de la IL-17A, p. ej., al menos a aminoácidos L74, Y85 y N88 de la IL-17A (SEC ID N°: 839).

También se prefiere un polipéptido que comprende

- (iii) una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos GIRWSDAYTEYANSVKG; y/o
- (iv) una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos DLSTVRY;

en donde las secuencias de CDR2 y CDR3 (i) y (ii) pueden comprender en total hasta cuatro supresiones, inserciones y/o sustituciones de un único aminoácido; y

en donde el polipéptido se une específicamente a IL-17A y/o IL-17F (preferiblemente cada con una  $K_d$  de menos de 5 nM) pero no a ninguna IL-17B, IL-17C, IL-17D e IL-17E.

Preferiblemente, este polipéptido se une específicamente al menos a los aminoácidos L74, Y85 y N88 de las IL-17A (SEC ID N°: 839). Por supuesto también se pueden usar todos los polipéptidos anteriores que comprenden secuencias de las CDR2 y/o CDR3 y son eficaces para el tratamiento de una enfermedad como se describe en el presente documento.

D) Secuencias de tipo 13E02: una "secuencia de tipo 13E02", "ISV de tipo 13E02" o un "bloque de construcción de tipo 13E02" se define como un ISV (como se describe en el presente documento) que comprende:

a) una CDR1 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos AMG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia (o diferencias) de 1 aminoácido (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos AMG; y/o

b) una CDR2 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG; y/o

c) una CDR3 que comprende o consiste esencialmente en (i) la secuencia de aminoácidos

RRGLYYVWDSNDYEN o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo al menos 90 % o más que 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos RRGLYYVWDSNDYEN; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos RRGLYYVWDSNDYEN;

en el que las secuencias de entramado presentes en tal ISV son como se describe adicionalmente en el presente documento, y en el que CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV 13E02 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 250 nM, 200 nM o incluso menos, tal como menos de 175 nM o 150 nM, 140 nM, o 125 nM o incluso más preferiblemente menos de 110 nM y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tales como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM o 30 nM o incluso más preferiblemente menos de 25 nM. Preferiblemente, en tal secuencia de tipo 13E02, CDR1 y CDR2 son como se define en a) y b), respectivamente; o CDR1 y CDR3 son como se define en a) y c), respectivamente; o CDR2 y CDR3 son como se define en b) y c), respectivamente. Más preferiblemente, en tales secuencias 13E02, CDR1, CDR2 y CDR3 son como se define en a), b) y c), respectivamente. De nuevo, en tal secuencia de tipo 13E02, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 250 nM, 200 nM o incluso menos, tal como menos de 175 nM o 150 nM, 140 nM, o 125 nM o incluso más preferiblemente menos de 110 nM y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM o 30 nM o incluso más preferiblemente menos de 25 nM.

Por ejemplo, en tal secuencia de tipo 13E02: CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos AMG (siendo CDR2 y CDR3 como se define en b) y c), respectivamente); y/o CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG (siendo CDR1 y CDR3 como se define en a) y c), respectivamente); y/o CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácido RRGLYYVWDSNDYEN (siendo CDR1 y CDR2 como se define en a) y b), respectivamente). Particularmente, cuando una secuencia de tipo 13E02 está según este aspecto: CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos AMG y CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG (siendo CDR3 como se define en c) anterior); y/o CDR1 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos AMG, y CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos RRGLYYVWDSNDYEN (siendo CDR2 como se define en b) anterior); y/o CDR2 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG y CDR3 puede comprender o consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos RRGLYYVWDSNDYEN (siendo CDR1 como se define en a) anteriormente). De nuevo, en tales secuencias de tipo 13E02, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso

más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 250 nM, 200 nM o incluso menos, tal como menos de 175 nM o 150 nM, 140 nM, o 125 nM o incluso más preferiblemente menos de 110 nM y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM o 30 nM o incluso más preferiblemente menos de 25 nM.

En un aspecto específicamente preferido, una "secuencia de tipo 13E02", un "ISV de tipo 13E02" o un "bloque de construcción de tipo 13E02" es un ISV que comprende:

d) una CDR1 que es (i) la secuencia de aminoácidos AMG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 3, 2 o 1 aminoácidos (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos AMG; y/o

e) una CDR2 que es (i) la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos (tal como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG; y/o

f) una CDR3 que es (i) la secuencia de aminoácidos RRGLYYVWDSNDYEN o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos RRGLYYVWDSNDYEN; o (iii) una secuencia de aminoácidos que tiene diferencia o diferencias de solo 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 de aminoácido (como se define en el presente documento) con la secuencia de aminoácidos RRGLYYVWDSNDYEN;

en el que las secuencias de entramado presentes en tal ISV son como se describe adicionalmente en el presente documento, y en las que CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV 13E02 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., descrito en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de 4,5 µg/ml Producción de la IL-6 inducida por IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 250 nM, 200 nM o incluso menos, tal como menos de 175 nM o 150 nM, 140 nM, o 125 nM o incluso más preferiblemente menos de 110 nM y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM o 30 nM o incluso más preferiblemente menos de 25 nM.

Preferiblemente, en una secuencia de tipo 13E02 según este aspecto específicamente preferido, CDR1 y CDR2 son como se define en d) y e), respectivamente; o CDR1 y CDR3 son como se define en d) y f), respectivamente; o CDR2 y CDR3 son como se define en e) y f), respectivamente. Más preferiblemente, en tal secuencia de tipo 13E02, CDR1, CDR2 y CDR3 son como se define en d), e) y f), respectivamente. De nuevo, en dicha secuencia de tipo 13E02, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV 13E02 tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 250 nM, 200 nM o incluso menos, como menos de 175 nM o 150 nM, 140 nM, o 125 nM o aún más preferiblemente menos de 110 nM y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 15 nM o 30 nM o incluso más preferiblemente menos de

25 nM.

Por ejemplo, en una secuencia de tipo 13E02 según este aspecto específicamente preferido: CDR1 es la secuencia de aminoácidos AMG (siendo CDR2 y CDR3 como se define en e) y f), respectivamente); y/o CDR2 es la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTTYADSVKG (siendo CDR1 y CDR3 como se define en d) y f), respectivamente); y/o CDR3 es la secuencia de aminoácidos RRGLYYVWDSNDYEN (siendo CDR1 y CDR3 como se define en d) y e), respectivamente). Particularmente, cuando una secuencia de tipo 13E02 está según este aspecto: CDR1 es la secuencia de aminoácidos AMG, y CDR2 es la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTTYADSVKG (siendo CDR3 como se define en f) anterior); y/o CDR1 es la secuencia de aminoácidos AMG y CDR3 es la secuencia de aminoácidos RRGLYYVWDSNDYEN (siendo CDR2 como se define en e) anterior); y/o CDR2 es la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTTYADSVKG, y CDR3 es RRGLYYVWDSNDYEN (siendo CDR1 como se define en d) anterior). De nuevo, en tales secuencias de tipo 13E02, CDR1, CDR2 y CDR3 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 250 nM, 200 nM o incluso menos, tal como menos de 175 nM o 150 nM, 140 nM, o 125 nM o incluso más preferiblemente menos de 110 nM y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM o 30 nM o incluso más preferiblemente menos de 25 nM.

En una secuencia de tipo 13E02 particularmente preferida: CDR1 es la secuencia de aminoácidos AMG, CDR2 es la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTTYADSVKG; y CDR3 es la secuencia de aminoácidos RRGLYYVWDSNDYEN.

En toda la secuencia de tipo 13E02 descrita en este párrafo D), las secuencias de entramado pueden ser como se describen adicionalmente en el presente documento. Preferiblemente, las secuencias de entramado son tales que las secuencias de entramado tengan al menos 80 %, tal como al menos 85 %, por ejemplo, al menos 90 %, tal como al menos 95 % de identidad de secuencia con las secuencias de entramado de 13E02 (que, por ejemplo, puede determinarse determinando el grado global de identidad de secuencia de una secuencia dada con la secuencia de 13E02 sin tener en cuenta las CDR en el cálculo). De nuevo, la combinación de CDR y entramados presentes en una secuencia dada es preferiblemente tal que el ISV 13E02 resultante tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente, el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 250 nM, 200 nM o incluso menos, tal como menos de 175 nM o 150 nM, 140 nM, o 125 nM o incluso más preferiblemente menos de 110 nM y/o el ISV 13E02 tiene un bloqueo de actividad de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM o 30 nM o incluso más preferiblemente menos de 25 nM.

En un aspecto específico, una secuencia de tipo 13E02 es un ISV que tiene al menos 70 %, como mínimo 80 %, por ejemplo, al menos 85 %, tal como al menos 90 % o más de 95 % de identidad de secuencia con la SEC ID N°: 664. Por ejemplo, en una secuencia de tipo 13E02 según este aspecto, las CDR pueden estar según el aspecto específicamente preferido descrito anteriormente, y pueden en particular (pero sin limitación) ser AMG (CDR1); AISGSGDDTTYADSVKG (CDR2); y RRGLYYVWDSNDYEN (CDR3). De nuevo, preferiblemente, la combinación de CDR y entramados presentes en un ISV de tipo 13E02 son preferiblemente tales que el ISV de tipo 13E02 resultante tiene una actividad de bloqueo, que puede determinarse mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento), o mediante los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9. Preferiblemente,

el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una CI<sub>50</sub> de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una CI<sub>50</sub> de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 250 nM, 200 nM o incluso menos, tal como menos de 175 nM o 150 nM, 140 nM o 125 nM o incluso más preferiblemente menos de 110 nM y/o el ISV de tipo 13E02 tiene una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un CI<sub>50</sub> de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM o 30 nM o incluso más preferiblemente menos de 25 nM.

En un aspecto particular, cualquier secuencia de tipo 13E02 puede ser una secuencia humanizada y/o optimizada en la secuencia, como se describe adicionalmente en el presente documento.

En este contexto, una realización adicional de la invención se refiere también a un polipéptido que comprende

- (i) una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG; y/o
- (ii) una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRGLYYVDANDYEN;

en donde las secuencias de CDR2 y CDR3 (i) y (ii) pueden comprender en total hasta cuatro supresiones, inserciones y/o sustituciones de un único aminoácido; y

en donde el polipéptido se une específicamente a IL-17A y/o IL-17F y en el que preferentemente el polipéptido se une específicamente a IL-17A con una Kd menor que 50 pM y a IL-17F con una Kd menor que 5 nM.

Preferiblemente, el polipéptido de esta realización se une específicamente al menos a un epítipo de la IL-17A seleccionado de los aminoácidos L74, Y85 y N88 de la IL-17A. Preferiblemente, el polipéptido de esta realización se une específicamente al menos a tres epítipos de la IL-17A, p. ej., al menos a los aminoácidos L74, Y85 y N88 de la IL-17A (SEC ID N°: 839).

Preferido es también un polipéptido que comprende

- (iii) una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos AISGSGDDTYADSVKG; y/o
- (iv) una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRGLYYVDANDYEN;

en donde las secuencias de CDR2 y CDR3 (i) y (ii) pueden comprender en total hasta cuatro supresiones, inserciones y/o sustituciones de un único aminoácido; y

en donde el polipéptido se une específicamente a IL-17A y/o IL-17F (preferiblemente cada con una Kd de menos de 5 nM) pero no a ninguna de las IL-17B, IL-17C, IL-17D e IL-17E.

Preferiblemente, este polipéptido se une específicamente al menos a los aminoácidos L74, Y85 y N88 de las IL-17A (SEC ID N°: 839).

Por supuesto, también todos los polipéptidos anteriores que comprenden secuencias de CDR2 y/o CDR3 se pueden usar y son eficaces para el tratamiento de una enfermedad como se describe en el presente documento.

Como se menciona, un polipéptido de la invención preferiblemente se une específicamente al menos a tres epítipos de la IL-17A y/o IL-17F, p. ej.,

- (i) al menos a los aminoácidos L74, Y85 y N88 de la IL-17A (SEC ID N°: 839);
- (ii) al menos a los aminoácidos H54, L74 e Y85 de la IL-17A (SEC ID N°: 839); y/o
- (iii) al menos a los aminoácidos R47, R73, 186 y N89 de IL-17F (SEC ID N°: 840).

Como se describe adicionalmente en el presente documento, pero sin limitarse a ninguna explicación, mecanismo de acción o hipótesis, en la presente invención, se han identificado cuatro clases diferentes de secuencias de aminoácidos de la invención, en función de su capacidad para inhibir la interacción de la IL-17A, IL-17F o IL-17IF con uno o ambos complejos de los receptores IL-17RA o IL-17RC (en particular en el ensayo Alphascreen descrito en el Ejemplo 5 más adelante). Estas cuatro clases de secuencias de aminoácidos de la invención (definidas en el presente documento como sigue) son:

- 5 – “*Secuencia de aminoácidos de Clase 1*”: una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV como se describe en el presente documento) que es capaz de inhibir la interacción de la IL-17A con (al menos uno y más preferiblemente ambos) receptores IL-17RA o IL-17RC del complejo receptor, pero que esencialmente no es capaz de inhibir la interacción de la interacción IL-17A/F con cualquiera de las IL-17RA o IL-17RC. Algunos ejemplos específicos, pero no limitantes, de secuencias de aminoácidos de Clase 1 se dan en la descripción adicional en el presente documento (véanse, por ejemplo, las Tablas 5-8);
- 10 – “*Secuencia de aminoácidos de Clase 2*”: una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV como se describe en el presente documento) que es capaz de inhibir la interacción tanto de la IL-17A como de la IL-17A/F con (al menos uno y lo más preferiblemente ambos) receptores IL-17RA o IL-17RC del complejo receptor. Algunos ejemplos específicos, pero no limitantes, de secuencias de aminoácidos de Clase 2 se dan en la descripción adicional en el presente documento (véanse, por ejemplo, las Tablas 5-8). Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de secuencias de aminoácidos de Clase 2 de la invención son las “secuencias de tipo 04G01” (como se define en el presente documento), siendo particularmente preferidas las variantes humanizadas y/u optimizadas de secuencia de 04G01 (véanse, por ejemplo, las Tablas 23 y 24);
- 15 – “*Secuencia de aminoácidos de Clase 3*”: una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV como se describe en el presente documento) que es capaz de inhibir la interacción de las IL-17F con (al menos uno y lo más preferiblemente ambos) los receptores IL-17RA o IL-17RC del complejo receptor. Las secuencias de aminoácidos de la Clase 3 de la invención también pueden ser capaces (al menos parcialmente) de inhibir la interacción de la IL-17A/F con (al menos uno y más preferiblemente ambos) receptores IL-17RA o IL-17RC del complejo receptor. Algunos ejemplos específicos, pero no limitantes, de secuencias de aminoácidos de Clase 3 se dan en la descripción adicional en el presente documento (véanse, por ejemplo, las Tablas 5-8). Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de secuencias de aminoácidos de Clase 3 de la invención son las “secuencias de tipo 16A04” (como se define en el presente documento), con secuencias humanizadas y/u optimizadas en la secuencia de 16A04 (tales como, por ejemplo, IL17MS3063, véase la Tabla 30) son particularmente preferidas. En algunos ejemplos preferidos pero no limitantes, las secuencias de aminoácidos de Clase 3 se dirigen contra y/o se unen a R47, R73, I86 y/o N89 de hIL-17F, incluidas las combinaciones de éstas (véase, por ejemplo, la Tabla 11);
- 20 – “*Secuencia de aminoácidos de la Clase 4*” (también denominada en el presente documento “secuencia de aminoácidos de reactividad cruzada” y también indicada con una “X”): una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV como se describe en el presente documento) que es capaz de inhibir la interacción de la IL-17A e IL-17F, incluyendo en consecuencia IL-17A/F, con (al menos uno y más preferiblemente ambos) receptores IL-17RA o IL-17RC del complejo receptor. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de secuencias de aminoácidos de Clase 4 de la invención son las “secuencias de tipo 13B03” (como se define en el presente documento) y las “secuencias de tipo 13E02” (también como se define en el presente documento), con variantes humanizadas y/u optimizadas en la secuencia de 13B03 (tales como, por ejemplo, IL17MS3068, véase, por ejemplo, la Tabla 26) y 13E02 (tales como, por ejemplo, IL17MS3069 e IL17MS3070, véase la Tabla 28), respectivamente, que son particularmente preferidas. En algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, las secuencias de aminoácidos de Clase 4 se dirigen contra y/o se unen a L74, Y85 y/o N88 de hIL-17A (véase, por ejemplo, la Tabla 11).
- 35
- 40

Tabla A-0: Descripción general de la especificidad de bloqueo anti-IL-17 de las clases de Nanobodies

Clase de Nanobody (nanocuerpo)	Ejemplo	Actividad de bloqueo		
		IL-17A	IL-17F	IL-17A/F
Clase 1		SI	Esencialmente NO	NO
Clase 2	04G01	SI	NO	SI
Clase 3	16A04	NO	SI	Parcialmente SI
Clase 4	13E02, 13B03	SI	SI	SI

- 45 1) Actividad de bloqueo determinada mediante la producción de la IL-6 inducida por IL-17A, IL-17F y IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 como se describió anteriormente

Los ejemplos preferidos de ISV que pertenecen a cada una de estas Clases se dan en los ejemplos del presente documento.

Es posible combinar secuencias de aminoácidos utilizadas en la invención (y, en particular, ISV de la invención) que pertenecen a diferentes clases en un único polipéptido de la invención. En particular, se demostró que la combinación de ISV de Clase 3 con ISV de Clase 4 en un único polipéptido de la invención tiene propiedades de unión únicas (véase el Ejemplo 29).

5 Como se describe adicionalmente en el presente documento, los polipéptidos de la invención como se define en las reivindicaciones pueden comprender, por ejemplo y sin limitación:

10 – una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) y uno o más (tal como uno o dos) grupos, restos, fracciones o unidades de unión (como se describe adicionalmente en el presente documento, por ejemplo un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumenta la vida media de la secuencia de aminoácidos de la invención), que están enlazados entre sí directamente o preferiblemente a través de uno o más enlazadores adecuados (como se describe adicionalmente en el presente documento);

15 – dos o más (tal como dos o tres) secuencias de aminoácidos de la invención (que pueden ser la misma o diferentes), y, en particular, dos o más (tal como dos o tres) ISV de la invención (que de nuevo pueden ser los mismos o diferentes), y opcionalmente uno o más (como uno o dos) grupos, restos, fracciones o unidades de unión (como se describe adicionalmente en el presente documento, por ejemplo un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumenta la vida media de la secuencia o secuencias de aminoácidos de la invención), que están enlazadas entre sí bien directamente o preferiblemente a través de uno o más enlazadores adecuados (como se describe adicionalmente en el presente documento).

20 También, como se describe adicionalmente en el presente documento, cuando un polipéptido de la invención, como se define en las reivindicaciones, comprende uno o más (tal como uno o dos) grupos, restos, fracciones o unidades de unión, estos son preferiblemente (pero sin limitación) (i) uno o más dominios variables únicos de inmunoglobulina (por ejemplo, dirigidos a una diana distinta de la IL-17A, IL-17F o IL-17A/F, es decir, tal que proporcione una proteína multiespecífica o polipéptido de la invención) y/o (ii) un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumente la vida media de la secuencia o secuencias de aminoácidos de la invención, que puede ser, por ejemplo, un grupo, resto, fracción o unidad de unión que se dirija a una seroproteína tal como la seroalbúmina (humana) (por ejemplo, ISV que se dirija a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina, o un péptido que se dirija a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina, como se describe adicionalmente en el presente documento).

Así, por ejemplo y sin limitación, tales polipéptidos de la invención pueden comprender:

30 – Una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) perteneciente a la Clase 1 (como se define en el presente documento), y un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumenta la vida media de dicha secuencia de aminoácidos (y preferiblemente un ISV que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina, o un péptido que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina), opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados.

35 – Una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) perteneciente a la Clase 2 (como se define en el presente documento) y un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumenta la vida media de dicha secuencia de aminoácidos (y preferiblemente un ISV que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina, o un péptido que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina), opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados.

40 – Una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) perteneciente a la Clase 3 (como se define en el presente documento) y un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumenta la vida media de dicha secuencia de aminoácidos (y preferiblemente un ISV que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina, o un péptido que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina), opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados.

45 – Una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) perteneciente a la Clase 4 (como se define en el presente documento) y un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumenta la vida media de dicha secuencia de aminoácidos (y preferiblemente un ISV que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina, o un péptido que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina), opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados.

50 – Dos secuencias de aminoácidos de la invención (y, en particular, dos ISV de la invención), pertenecientes ambas a la Clase 1 (como se define en el presente documento), y un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumenta la vida media de dicha secuencia de aminoácidos (y preferiblemente un ISV que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina, o un péptido que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina), opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados.

55 – Dos secuencias de aminoácidos de la invención (y, en particular, dos ISV de la invención), pertenecientes



Cada uno de los anteriores polipéptidos de la invención forma aspectos adicionales de la invención.

5 Cuando uno de los polipéptidos de la invención (tal como uno de los polipéptidos de la invención según uno de los párrafos anteriores) comprende una secuencia de Clase 2, es preferiblemente una secuencia de tipo 04G01 (como se define en el presente documento), y más preferiblemente una variante de 04G01 humanizada y/u optimizada en la secuencia. Por ello, un aspecto adicional de la invención es un compuesto, construcción, proteína o polipéptido de la invención como se describe en el presente documento (y, en particular, como se describe en los párrafos anteriores) que comprende una secuencia de aminoácidos de Clase 2, donde dicha secuencia de aminoácidos de Clase 2 es una secuencia de tipo 04G01 (como se define en el presente documento), y más preferiblemente una variante de 04G01 humanizada y/u optimizada en la secuencia.

10 Cuando uno de los polipéptidos de la invención (tal como uno de los polipéptidos de la invención según uno de los párrafos anteriores) comprende una secuencia de Clase 3, es preferiblemente una secuencia de tipo 16A04 (como se define en el presente documento), y más preferiblemente una variante de 16A04 humanizada y/u optimizada en la secuencia. Por ello, un aspecto adicional de la invención es un compuesto, construcción, proteína o polipéptido de la invención como se describe en el presente documento (y, en particular, como se describe en los párrafos anteriores) que comprende una secuencia de aminoácidos de Clase 3, en donde dicha secuencia de aminoácidos de Clase 3 es una secuencia de tipo 16A04 (como se define en el presente documento), y más preferiblemente una variante de 16A04 humanizada y/u optimizada en la secuencia.

20 Cuando uno de los polipéptidos de la invención (tal como uno de los polipéptidos de la invención según uno de los párrafos anteriores) comprende una secuencia de Clase 4, es preferiblemente una secuencia de tipo 13B03 (como se define en el presente documento), y más preferiblemente una variante de 13B03 humanizada y/u optimizada en la secuencia, o una secuencia de tipo 13E02 (como se define en el presente documento), y más preferiblemente una variante de 13E02 humanizada y/u optimizada en la secuencia. Por ello, un aspecto adicional de la invención es un compuesto, construcción, proteína o polipéptido de la invención como se describe en el presente documento (y, en particular, como se describe en los párrafos anteriores) que comprende una secuencia de aminoácidos de Clase 4, donde dicha secuencia de aminoácidos de Clase 4 es una secuencia de tipo 13B03 (como se define en el presente documento), y más preferiblemente una variante de 13B03 humanizada y/u optimizada en la secuencia, y/o una secuencia de tipo 13E02 (como se define en el presente documento), y más preferiblemente una variante de 13E02 humanizada y/u optimizada en la secuencia.

30 Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de algunos de estos polipéptidos de la invención se describen en los ejemplos de más adelante. Basado en la descripción del presente documento, el experto podrá también proporcionar otros polipéptidos de la invención, por ejemplo combinando de forma adecuada una o más secuencias de aminoácidos de la invención adecuadas (tal como las descritas en los ejemplos de más adelante) con un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumenta la vida media de dicha secuencia de aminoácidos (tal como un ISV o péptido pequeño que está dirigida contra la seroalbúmina (humana), como se describe adicionalmente en el presente documento).

Los polipéptidos de la invención se definen en las reivindicaciones y pueden comprender:

40 – Una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) perteneciente a la Clase 3 (como se define en el presente documento), una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) perteneciente a la Clase 4 (como se define en el presente documento), y un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumenta la vida media de dicha secuencia de aminoácidos (y preferiblemente un ISV que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina, o un péptido que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina), opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados. Como se describe adicionalmente en el presente documento, dicho compuesto, construcción, proteína o polipéptido de la invención comprende preferiblemente una “secuencia de tipo 13B03” (como se define en el presente documento, y más preferiblemente una variante de 13B03 humanizada y/u optimizada en la secuencia) o una “secuencia de tipo 13E02” (como se define en el presente documento, y más preferiblemente una variante de 13E02 humanizada y/u optimizada en la secuencia) como la secuencia de Clase 4 y una “secuencia de tipo 16A04” (como se define en el presente documento, y más preferiblemente una variante de 16A04 humanizada y/u optimizada en la secuencia) como la secuencia de Clase 3. Algunos ejemplos específicamente preferidos, pero no limitantes de estos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos de la invención son IL17MS3084, IL17MS3085, IL17MS3086 e IL17MS3087 (véanse el Ejemplo 26 y la Tabla 33). Otros ejemplos de tales/similares compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos de la invención serán evidentes para el experto basado en la divulgación del presente documento.

55 – Dos secuencias de aminoácidos de la invención (y, en particular, dos ISV de la invención) pertenecientes ambas a la Clase 4 (como se define en el presente documento), y un grupo, resto, fracción o unidad de unión que aumenta la vida media de dicha secuencia de aminoácidos (y preferiblemente un ISV que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina, o un péptido que es dirigido a una seroproteína y, en particular, a la seroalbúmina), opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados. Como se describe adicionalmente en el presente documento, dicho compuesto, construcción, proteína o polipéptido de la invención comprende preferiblemente dos “secuencias de tipo 13B03” (tal como se

define en el presente documento, y más preferiblemente dos variantes de 13B03 humanizadas y/u optimizadas en la secuencia), que pueden ser la misma o diferente, o dos "secuencias de tipo 13E02" (como se define en el presente documento, y más preferiblemente una variante de 13E02 humanizada y/u optimizada en la secuencia), que de nuevo pueden ser la misma o diferentes, siendo particularmente preferidos los compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos de la invención que comprenden o consisten esencialmente en dos "secuencias de tipo 13B03". Un ejemplo específicamente preferido, pero no limitante, de dicho polipéptido de la invención es IL17MS3079 (véanse el Ejemplo 26 y la Tabla 33). Otros ejemplos de tales/similares compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos de la invención serán evidentes para el experto basado en la divulgación del presente documento.

Algunos polipéptidos de la invención específicamente preferidos, pero no limitantes, como se define en las reivindicaciones pueden comprender:

– Dos "secuencias de tipo 13B03" (como se define en el presente documento, y más preferiblemente dos variantes 13B03 humanizadas y/u optimizadas en la secuencia), que pueden la misma o diferentes (y son preferiblemente la misma) y un ISV contra la seroalbúmina humano o un péptido dirigido a la seroalbúmina humana, opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados (como se describe en el presente documento);

– Una "secuencia de tipo 13B03" (como se define en el presente documento, y más preferiblemente una variante de 13B03 humanizada y/u optimizada en la secuencia), una "secuencia de tipo 16A04" (como se define en el presente documento, y más preferiblemente una variante de 16A04 humanizada y/u optimizada en la secuencia) y un ISV contra la seroalbúmina humana o un péptido dirigido a la seroalbúmina humana, opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados (como se describe en el presente documento);

– Una "secuencia de tipo 13E02" (como se define en el presente documento, y más preferiblemente una variante de 13E02 humanizada y/u optimizada en la secuencia), una "secuencia de tipo 16A04" (como se define en el presente documento, y más preferiblemente una variante de 16A04 humanizada y/u optimizada en la secuencia) y un ISV contra la seroalbúmina humana o un péptido dirigido a la seroalbúmina humana, opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados (como se describe en el presente documento).

De nuevo, algunos ejemplos específicos, pero no limitantes, de tales compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos de la invención se proporcionan en el presente documento (véase, por ejemplo, la Tabla 34) o serán evidentes para el experto basado en la divulgación del presente documento.

Preferiblemente, los polipéptidos de la invención tienen una actividad de bloqueo, que se puede determinar mediante cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 9.

En particular, los polipéptidos de la invención que comprenden una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) pertenecientes a la Clase 1 (como se define en el presente documento), dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos tienen preferiblemente una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con un  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM, 18 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, o 11 nM o incluso más preferiblemente menos de 10 nM.

En particular, los polipéptidos de la invención que comprenden una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) pertenecientes a la Clase 2 (como se define en el presente documento), dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos tienen preferiblemente una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tales como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 35 nM.

En particular, los polipéptidos de la invención que comprenden una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) pertenecientes a la Clase 3 (como se define en el presente documento), dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos tienen preferiblemente una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de la IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM y/o dichos compuestos,

construcciones, proteínas o polipéptidos tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 250 nM, más preferiblemente menos de 200 nM, 150 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, o 40 nM o incluso más preferiblemente menos de 35 nM.

- 5 En particular, los polipéptidos de la invención que comprenden una secuencia de aminoácidos de la invención (y, en particular, un ISV de la invención) perteneciente a la Clase 4 (como se define en el presente documento), dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos tienen preferiblemente una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 0,3 µg/ml de IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, como menos de 20 nM o 15 nM,  
 10 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 4,5 µg/ml de IL-17F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 350 nM, más preferiblemente menos de 250 nM, 200 nM o incluso menos, tal como menos de 175 nM o 150 nM, 140 nM, o 125 nM o incluso más preferiblemente menos de 110 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o  
 15 polipéptidos tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por 1,5 µg/ml de la IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 150 nM, 125 nM o incluso menos, tal como menos de 100 nM u 80 nM, 75 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM o 30nM o incluso más preferiblemente menos de 25 nM.

20 El experto en la técnica comprenderá que la actividad de bloqueo de los polipéptidos de la invención, que comprende secuencias de aminoácidos de más de una Clase (bloques de construcción) 1, 2, 3 o 4, se puede determinar según cualquiera de los ensayos descritos anteriormente, donde dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos de la invención tienen preferiblemente una actividad de bloqueo de forma similar a la actividad de bloqueo de cada uno de sus constituyentes, es decir, una actividad de bloqueo de forma similar a la actividad de bloqueo de cada una de las secuencias de aminoácidos de las Clases (bloques de construcción) 1, 2, 3  
 25 o 4 comprendidas en dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos de la invención. Algunos ejemplos específicos, pero no limitantes, de los compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos preferidos anteriormente mencionados de la invención son:

– Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID  
 30 N°: 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693.

– Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 85 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID  
 35 N°: 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693.

– Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID  
 40 N°: 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693.

– Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 95 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEC ID  
 45 NO: 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693.

– Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que consisten en dos secuencias de tipo 13B03 que pueden ser iguales o diferentes en las que cada secuencia de tipo 13B03 se elige independientemente de  
 50 IL17MS3067 o IL17MS3068, y además consiste en un ISV contra la seroalbúmina humana o un péptido dirigido a la seroalbúmina humana (tal como Alb-8/Alb-11); todos ellos opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados (como se describe en el presente documento). Un ejemplo específico preferido, pero no limitante, de dicho polipéptido es IL17MS3079.

– Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que consisten en una secuencia de tipo 13B03 que se elige independientemente de IL17MS3067 o IL17MS3068, una secuencia de tipo 16A04 que se elige

independientemente de IL17MS3063 (o IL17MS3063 sin la sustitución de E1D) y un ISV contra seroalbúmina humana o un péptido dirigido a la seroalbúmina humana (tal como Alb-8/Alb-11), opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados (como se describe en el presente documento). Los ejemplos específicos preferidos, pero no limitantes, de tales polipéptidos son IL17MS3084 e IL17MS3085.

5 – Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que consisten en una secuencia de tipo 13E02 que se elige independientemente de IL17MS3069 o IL17MS3070, una secuencia de tipo 16A04 que se elige independientemente de IL17MS3063 (o IL17MS3063 sin la sustitución E1D) y un ISV contra la seroalbúmina humana o un péptido dirigido a la seroalbúmina humana (tal como Alb-8/Alb-11), opcionalmente enlazados de forma adecuada a través de uno o más enlazadores adecuados (como se describe en el presente documento).  
10 Los ejemplos específicos preferidos, pero no limitantes, de tales polipéptidos son IL17MS3086, IL17MS3087 e IL17MS3091.

– Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3079. Preferiblemente, los compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3079 tienen una actividad de bloqueo, que puede determinarse por cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante los ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 26. Preferiblemente, dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3079 tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17A 1 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, tal como 4 nM, 3 nM, 2 nM o incluso menos de 1 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3079 tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17F 15 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 75 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 40 nM o 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM o incluso más preferiblemente menos de 10 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3079 tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17F 5 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, tal como 4 nM, o 3 nM, o incluso menos de 2 nM.

– Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3084. Preferiblemente, los compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3084 tienen una actividad de bloqueo, que puede determinarse por cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 26. Preferiblemente, dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3084 tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17A 1 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, tal como 4 nM, 3 nM, 2 nM o incluso menos de 1 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3084 tienen una la actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17F 15 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 75 nM, 50 nM o incluso menos, como menos de 40 nM o 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM o incluso más preferiblemente menos de 10 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3084 tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17A/F 5 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, tal como 4 nM, o 3 nM, o incluso menos de 2 nM.

5 – Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3085. Preferiblemente, los compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3085 tienen una actividad de bloqueo, que puede determinarse por cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento en). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 26. 10 Preferiblemente, dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3085 tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17A 1 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, tal como 4 nM, 3 nM, 2 nM o incluso menos de 1 nM y/o dichos 15 compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3085 tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17F 15 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 75 nM, 50 nM o incluso menos, como menos de 40 nM o 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM o incluso más preferiblemente menos de 10 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3085 tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17A/F 20 5 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, tales como 4 nM, o 3 nM, o incluso menos de 2 nM. 25

– Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3086. Preferiblemente, los compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3086 tienen una actividad de bloqueo, que puede determinarse por cualquier ensayo adecuado conocidos por el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., como se describe en el presente documento), tecnología “KinExA” Kinetic Exclusion Assay (Ensayo de Exclusión Cinética) (p. ej., tal como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 26. Preferiblemente, dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3086 tienen una actividad de bloqueo de la producción de la IL-6 30 inducida por IL-17A 1 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, tales como 4 nM, 3 nM, 2 nM o incluso menos de 1 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3086 tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17F 15 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 75 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 40 nM o 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM o incluso más preferiblemente menos de 10 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que 40 tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3086 tienen actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17F 5 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, como 4 nM, o incluso menos de 3 nM. 45 50

También preferiblemente, la actividad de enlace se determina mediante un ensayo basado en la tecnología KinExA, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 29. Preferiblemente, dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos a 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3086 (es decir, excluyendo la etiqueta de IL17MS3091) tienen una constante de disociación de equilibrio (Kd) en solución con IL-17A de menos de 50 pM, más preferiblemente menos de 40 pM, 30 pM o incluso menos, tal como menos de 20 pM o 15 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM o 6 pM o aún más preferiblemente menos de 5 pM, tal como 4 pM, 3 pM, 2 pM o incluso menos de 1 pM, tal como menos de 0,5 pM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, como al menos a 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3086 (es decir, excluyendo la etiqueta de IL17MS3091) tienen una constante de disociación de equilibrio (Kd) en solución con IL-17F menor 55 60

que 100 pM, más preferiblemente menos de 80 pM, 60 pM o incluso menos, como menos de 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM o 15 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM o 6 pM o incluso más preferiblemente menos de 5 pM, tal como 4 pM, o 3 pM o incluso menos de 2 pM, como menos de 1,5 pM.

5 – Compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3087. Preferiblemente, los compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3087 tienen una actividad de bloqueo, que puede determinarse por cualquier  
10 ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, por medio de los ensayos Alphascreen (p. ej., como se describe en el presente documento) o mediante ensayos basados en células (p. ej., tal como se describe en el presente documento). Preferiblemente, la actividad de bloqueo se determina mediante un ensayo basado en células de HT-1080, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 26. Preferiblemente, dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, como al menos 85 %, preferiblemente al menos el 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3087 tiene una actividad de bloqueo de la producción de la IL-6 inducida por IL-17A  
15 1 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, tales como 4 nM, 3 nM, 2 nM o incluso menos de 1 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3087 tienen una actividad de bloqueo de producción de la producción de IL-6 inducida por IL-17F  
20 15 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 75 nM, 50 nM o incluso menos, como menos de 40 nM o 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM o incluso más preferiblemente menos de 10 nM y/o dichos compuestos, construcciones, proteínas o polipéptidos que tienen al menos 80 %, tal como al menos 85 %, preferiblemente al menos 90 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con IL17MS3087 tienen una actividad de bloqueo de la producción de IL-6 inducida por IL-17F 5 nM en células de fibrosarcoma humano HT-1080 con una  $CI_{50}$  de menos de 150 nM, más preferiblemente, menos de 100 nM, 50 nM o incluso menos, tal como menos de 20 nM o 15 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM o 6 nM o incluso más preferiblemente menos de 5 nM, tales como 4 nM, o 3 nM, o incluso menos de  
25 30 2 nM.

La eficacia de los polipéptidos de la invención y de las composiciones que los comprenden se puede ensayar usando cualquier ensayo *in vitro* adecuado, ensayo basado en células, ensayo *in vivo* y/o modelo animal conocido *per se*, o cualquier combinación de éstos, dependiendo de la enfermedad o trastorno específico involucrado. Los ensayos adecuados y los modelos animales serán evidentes para el experto, y por ejemplo, incluyen p. ej.,  
35 AlphaScreen, KinExA e inhibición de la producción de la IL-6 inducida por IL-17A, IL-17F e IL-17A/F en células de fibrosarcoma humano HT-1080 (véase la parte experimental), así como los ensayos y modelos animales utilizados en la parte experimental más adelante y en la técnica anterior citada en el presente documento.

También, según la invención, las secuencias de aminoácidos y polipéptidos que son dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, a partir de una primera especie de animal de sangre caliente pueden mostrar o no reactividad cruzada con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de una o más especies de animales de sangre caliente. Por ejemplo, las secuencias de aminoácidos y polipéptidos dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F humanas, incluidas las combinaciones de éstas, pueden o no mostrar reactividad cruzada con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de una o más especies de primates (tal como, sin limitación, monos del género *Macaca* (tal como y, en particular, monos *cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) y/o monos rhesus (*Macaca mulatta*) y babuino (*Papio ursinus*)) y/o con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas combinaciones de éstas a partir de una o más especies de animales que se utilizan a menudo en modelos animales de enfermedades (por ejemplo, ratón, rata, conejo, cerdo o perro), y, en particular, en modelos animales de enfermedades y trastornos asociados con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (tales como los modelos de especies y animales mencionados en el presente documento). A este respecto, será evidente para el experto que tal reactividad cruzada, cuando está presente, puede tener ventajas desde un punto de vista de desarrollo del fármaco, ya que permite que secuencias de aminoácidos y polipéptidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F humanas, incluidas las combinaciones de éstas, se prueben en dichos modelos de enfermedad.

Más generalmente, los polipéptidos de la invención como se define en las reivindicaciones que tienen reactividad cruzada con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de múltiples especies de mamíferos serán habitualmente ventajosas para su uso en aplicaciones veterinarias, ya que permitirán que la misma secuencia de aminoácidos o polipéptido se use en múltiples especies. Por ello, también se incluyen dentro del alcance de la invención secuencias de aminoácidos y polipéptidos dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de una especie animal (tal como secuencias de aminoácidos y polipéptidos contra cualquiera de los IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F humanas incluidas las combinaciones de éstas) se pueden usar en el tratamiento de otra especie animal, siempre que el uso de las

secuencias de aminoácidos y/o polipéptidos proporcione los efectos deseados en la especie a tratar.

La presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, en su sentido más amplio tampoco está particularmente limitada o definida por un determinante antigénico específico, epítopo, parte, dominio, subunidad o confirmación (cuando sea aplicable) de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, contra las que se dirigen las secuencias de aminoácidos y polipéptidos de la invención. Por ejemplo, las secuencias de aminoácidos y polipéptidos pueden dirigirse o no contra un "sitio de interacción" (como se define en el presente documento). Sin embargo, en general se supone y prefiere que las secuencias de aminoácidos y polipéptidos de la invención se dirijan preferiblemente contra un sitio de interacción (como se define en el presente documento), y, en particular, contra un epítopo o epítopos similares en cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F que permite el bloqueo de una respuesta biológica mediante una unidad de unión única o biespecífica (véanse también las diferentes clases de moléculas de unión de la invención identificadas en la parte experimental (p. ej., Tabla 1). Por ello, en un aspecto preferido, pero no limitante, las secuencias de aminoácidos y polipéptidos de la invención se dirigen contra un epítopo que permite la unión y/o bloqueo de una respuesta biológica a IL-17A, IL-17F e IL-17A/F, y son como se definen en el presente documento. En un aspecto preferido, un polipéptido de la invención puede contener dos o más secuencias de aminoácidos de la invención (y preferiblemente los ISV), en donde al menos una secuencia de aminoácidos de la invención (preferiblemente un ISV) es dirigido contra o enlaza con el aminoácido o aminoácidos L74, Y85 y/o N88 de hIL-17A (SEC ID NO: 839), y/o en donde al menos una secuencia de aminoácidos de la invención (preferiblemente un ISV) es dirigido contra o enlaza con el aminoácido o los aminoácidos R47, R73, I86 y/o N89 de hIL-17F (SEC ID NO: 840), incluidas las combinaciones de éstas.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una secuencia de aminoácidos según la invención, en donde la secuencia de aminoácidos está dirigida contra y/o que puede enlazarse específicamente a IL-17A e IL-17A/F (Clase 2) humanas, en donde la secuencia de aminoácidos se une a un L74A, Y85A y/o H54A IL-17A mutante con afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia IL-17A de tipo salvaje.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una secuencia de aminoácidos según la invención, en donde dicha secuencia de aminoácidos está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a, IL-17A, IL-17F e IL-17A/F humanas (Clase 4), en donde la secuencia de aminoácidos se une a un L74, un Y85 y/o N88A IL-17A mutante con una afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia de las IL-17A de tipo salvaje.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una secuencia de aminoácidos según la invención, en donde dicha secuencia de aminoácidos está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a, IL17F humano y en donde la secuencia de aminoácidos se une a un R47A o R73A o I86A o N89A IL-17F mutante con una afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia de las IL-17F de tipo salvaje.

A este respecto, tal como se usa en el presente documento, "afinidad significativamente reducida" significa una afinidad que es menor que la afinidad de referencia. Preferiblemente "afinidad significativamente reducida" significa que la afinidad es menor en un factor de al menos 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50 o en un factor de al menos 100 en comparación con la afinidad de referencia indicada.

Como se describe adicionalmente en el presente documento, un polipéptido de la invención como se define en las reivindicaciones contiene dos o más secuencias de aminoácidos de la invención (y preferiblemente los ISV) que están dirigidas contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas. En general, tales polipéptidos se unirán a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas combinaciones de éstas con una mayor avidez en comparación con una única secuencia de aminoácidos de la invención (por ejemplo, como se determina mediante la tecnología KinExA como se describe en el Ejemplo 22). Tal polipéptido puede comprender, por ejemplo, dos secuencias de aminoácidos de la invención que están dirigidas contra el mismo determinante antigénico, epítopo, parte, dominio, subunidad o confirmación (cuando corresponda) de cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas combinaciones de éstas (que pueden ser o no un sitio de interacción); o comprenden al menos una "primera" secuencia de aminoácidos de la invención que está dirigida contra el mismo primer determinante antigénico, epítopo, parte, dominio, subunidad o confirmación (cuando corresponda) de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (que pueden ser o no un sitio de interacción); y al menos una "segunda" secuencia de aminoácidos de la invención que está dirigida contra un segundo determinante, epítopo, parte, dominio, subunidad o confirmación antigénica (cuando corresponda) diferente del primero (y que de nuevo pueden ser o no un sitio de interacción). Preferiblemente, en dichos polipéptidos "biparatópicos" de la invención, al menos una secuencia de aminoácidos de la invención es dirigida contra un sitio de interacción (como se define en el presente documento), aunque la invención en su sentido más amplio no está limitada a ellos.

Además, cuando la diana es parte de un par de unión (es decir, como se describe en el presente documento un par de unión receptor-ligando), las secuencias de aminoácidos y polipéptidos pueden ser tales que compitan con el asociado de unión análogo (p. ej., el ligando, receptor u otro enlace socio, según corresponda) para unirse la diana, y/o tal que neutralicen (total o parcialmente) la unión del asociado de unión a la diana.

También está dentro del alcance de la invención que, cuando sea aplicable, una secuencia de aminoácidos de la

invención pueda unirse a dos o más determinantes antigénicos, epítomos, partes, dominios, subunidades o confirmaciones de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas. En tal caso, los determinantes antigénicos, epítomos, partes, dominios o subunidades de cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, a las que se unen las secuencias de aminoácidos y/o polipéptidos de la invención puede ser esencialmente el mismo (por ejemplo, si cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, contiene fracciones estructurales repetidas o aparecen en una forma multimérica) o puede ser diferente (y en el último caso, las secuencias de aminoácidos y polipéptidos de la invención se pueden unir a tales diferentes determinantes antigénicos, epítomos, partes, dominios, subunidades de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad y/o especificidad que puede ser la misma o diferente).

También se espera que los polipéptidos de la invención se unan generalmente a todos los análogos, variantes, mutantes, alelos, partes y fragmentos de origen natural o sintético de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas; o al menos a aquellos análogos, variantes, mutantes, alelos, partes y fragmentos de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, que contienen uno o más determinantes antigénicos o epítomos que son esencialmente los mismos que el determinante o determinantes antigénicos o epítomo o epítomos a los que se unen las secuencias de aminoácidos y polipéptidos de la invención en cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (p. ej. cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F de tipo salvaje incluidas las combinaciones de éstas). De nuevo, en tal caso, las secuencias de aminoácidos y polipéptidos de la invención se pueden unir a tales análogos, variantes, mutantes, alelos, partes y fragmentos con una afinidad y/o especificidad que son las mismas o que son diferentes (es decir, mayor que o menor que), la afinidad y especificidad con la que se unen secuencias de aminoácidos de la invención cualquiera (de tipo salvaje) de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas. También se incluyen dentro del alcance de la invención secuencias de aminoácidos y polipéptidos de la invención que se unen a algunos análogos, variantes, mutantes, alelos, partes y fragmentos de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, pero no a otros.

Además, como será evidente para el experto, las proteínas o polipéptidos que contienen dos o más secuencias de aminoácidos (y preferiblemente los ISV) dirigidas contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, se pueden unir con mayor avidez a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, que la secuencia o secuencias de aminoácidos monoméricos correspondientes. Por ejemplo, y sin limitación, proteínas o polipéptidos que contienen dos o más secuencias de aminoácidos dirigidas contra epítomos diferentes de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, pueden (y normalmente lo harán) unirse con mayor avidez que cada uno de los diferentes monómeros, y proteínas o polipéptidos que contienen dos o más secuencias de aminoácidos dirigidas contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, pueden (y habitualmente lo harán) unirse también con mayor avidez a un multímero de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F que incluye combinaciones de éstas.

Generalmente, los polipéptidos de la invención como se define en las reivindicaciones se unirán al menos a aquellas formas de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (que incluyen formas monoméricas, multiméricas y asociadas) que son las más relevantes desde un punto de vista biológico y/o terapéutico, como será evidente para el experto.

También está dentro del alcance de la invención el uso de partes, fragmentos, análogos, mutantes, variantes, alelos y/o derivados de las secuencias de aminoácidos y polipéptidos de la invención, y/o el uso de proteínas o polipéptidos que comprenden o consisten esencialmente en una o más de tales partes, fragmentos, análogos, mutantes, variantes, alelos y/o derivados, siempre que estos sean adecuados para los usos previstos en el presente documento. Tales partes, fragmentos, análogos, mutantes, variantes, alelos y/o derivados contendrán generalmente (al menos parte de) un sitio funcional de unión a antígeno para la unión contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas; y más preferiblemente serán capaces de unión específica con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, e incluso más preferiblemente capaz de unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad (medido y/o expresado de forma adecuada como un valor de  $K_D$  (real o aparente), un valor  $K_A$  (real o aparente), una velocidad  $k_{on}$  y/o una velocidad  $k_{off}$ , o, como alternativa, como un valor  $CI_{50}$ , como se describe adicionalmente en el presente documento) que es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de tales partes, fragmentos, análogos, mutantes, variantes, alelos, derivados, proteínas y/o polipéptidos resultarán evidentes a partir de la descripción adicional en el presente documento. También se pueden proporcionar fragmentos adicionales o polipéptidos de la invención combinando de forma adecuada (es decir, mediante enlace o fusión genética) una o más partes (más pequeñas) o fragmentos como se describe en el presente documento. Cuando la secuencia de aminoácidos de la invención es una ISV, dicha parte, fragmento, análogo, mutante, variante, alelo y/o derivado puede ser una parte, fragmento, análogo, mutante, variante, alelo y/o derivado de tal ISV.

En un aspecto específico, pero no limitante, de la invención, que se describirá adicionalmente en el presente documento, tales análogos, mutantes, variantes, alelos, derivados tienen un aumento de la vida media en suero (como se describe adicionalmente en el presente documento) en comparación con la secuencia de aminoácidos a partir de la cual se han derivado. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de la invención se puede enlazar (químicamente o de otro modo) a uno o más grupos o fracciones que amplían la vida media (como PEG), para

proporcionar un derivado de una secuencia de aminoácidos de la invención con un aumento de la vida media.

En un aspecto específico, pero no limitante, el polipéptido de la invención puede ser un polipéptido que comprende un pliegue de inmunoglobulina o puede ser una secuencia de aminoácidos que, en condiciones adecuadas (tales como condiciones fisiológicas) es capaz de formar un pliegue de inmunoglobulina (es decir, por plegado). Se hace referencia, entre otros, a la revisión de Halaby y col., J. (1999) Protein Eng. 12, 563-71. Preferiblemente, cuando se pliega apropiadamente para formar un pliegue de inmunoglobulina, dicha secuencia de aminoácidos se puede unir específicamente (como se define en el presente documento) a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas; y más preferiblemente capaz de unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad (medida y/o expresada de forma adecuada como un valor  $K_D$  (real o aparente), un valor  $K_A$  (real o aparente), una velocidad  $k_{on}$  y/o una velocidad  $k_{off}$ , o, como alternativa, como un valor  $CI_{50}$ , como se describe adicionalmente en el presente documento) que es como se define en el presente documento. Además, las partes, fragmentos, análogos, mutantes, variantes, alelos y/o derivados de tales secuencias de aminoácidos son preferiblemente tales que comprenden un pliegue de inmunoglobulina o pueden formar, en condiciones adecuadas, un pliegue de inmunoglobulina.

En particular, pero sin limitación, los polipéptidos de la invención pueden ser secuencias de aminoácidos que consisten esencialmente en 4 regiones de entramado (FR1 a FR4 respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente); o cualquier adecuado fragmento de dicha secuencia de aminoácidos (que después contendrá habitualmente al menos algunas de los restos de aminoácidos que forman al menos una de las CDR, como se describe adicionalmente en el presente documento).

Los polipéptidos de la invención pueden ser, en particular, una secuencia de inmunoglobulina o un fragmento adecuado de la misma, y más concretamente una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina o un fragmento adecuado de la misma, tal como una secuencia de dominio variable de cadena ligera (p. ej., una secuencia  $V_L$ ) o un fragmento adecuado de la misma; o una secuencia de dominio variable de cadena pesada (p. ej., una secuencia  $V_H$ ) o un fragmento adecuado de la misma. Cuando la secuencia de aminoácidos de la invención es una secuencia de dominio variable de cadena pesada, puede ser una secuencia de dominio variable de cadena pesada que se deriva de un anticuerpo convencional de cuatro cadenas (tal como, sin limitación, una secuencia  $V_H$  que se deriva de un anticuerpo humano) o ser una así llamada secuencia  $V_{HH}$  (como se define en el presente documento) que se deriva de un denominado "anticuerpo de cadena pesada" (como se define en el presente documento).

Sin embargo, debe señalarse que la invención no está limitada en cuanto al origen de la secuencia de aminoácidos (o ISV) de la invención (o de la secuencia de nucleótidos de la invención utilizada para expresarla), o en cuanto a la forma en que la secuencia de aminoácidos o secuencia de nucleótidos de la invención es (o ha sido) generada u obtenida. Por ello, las secuencias de aminoácidos de la invención pueden ser secuencias de aminoácidos de origen natural (de cualquier especie adecuada) o secuencias de aminoácidos sintéticas o semisintéticas. En un aspecto específico, pero no limitante, de la invención, la secuencia de aminoácidos es una secuencia de inmunoglobulina de origen natural (de cualquier especie adecuada) o una secuencia de inmunoglobulina sintética o semisintética, que incluye pero no se limita a secuencias de inmunoglobulina "humanizadas" (como se define en el presente documento) (tales como secuencias de inmunoglobulina de ratón o conejo parcial o totalmente humanizadas, y, en particular, secuencias de  $V_{HH}$  parcial o totalmente humanizadas o Nanobodies), secuencias de inmunoglobulina "camelizadas" (como se define en el presente documento), así como secuencias de inmunoglobulinas que se han obtenido mediante técnicas tales como maduración de la afinidad (por ejemplo, a partir de secuencias de inmunoglobulina de origen sintético, aleatorio o natural), fragmentos de injerto, recubrimiento, combinación de CDR derivados de diferentes secuencias de inmunoglobulinas, ensamblaje de la PCR usando cebadores de superposición, y técnicas similares para ingeniería de secuencias de inmunoglobulinas bien conocidas por el experto; o cualquier combinación adecuada de cualquiera de los anteriores. La referencia se hace, por ejemplo, en los manuales estándar, así como en la descripción adicional y en la técnica anterior mencionados en el presente documento.

De forma similar, las secuencias de polinucleótidos de la invención pueden ser secuencias de nucleótidos de origen natural o secuencias sintéticas o semisintéticas, y pueden ser, por ejemplo, secuencias que se aíslan por PCR a partir de un molde apropiado de origen natural (p. ej., ADN o ARN aislado de una célula), secuencias de nucleótidos que se han aislado de una biblioteca (y, en particular, una biblioteca de expresión), secuencias de nucleótidos que se han preparado introduciendo mutaciones en una secuencia de nucleótidos de origen natural (usando cualquier técnica adecuada conocida *per se*, como la PCR no coincidente), secuencia de nucleótidos que se ha preparado mediante PCR usando cebadores de superposición, o secuencias de nucleótidos que se han preparado usando técnicas para la síntesis de ADN conocidos *per se*.

Como se menciona, las secuencias de aminoácidos de la invención son preferentemente dominios variables individuales de inmunoglobulina (los ISV), por el cual se entiende un dominio variable de inmunoglobulina que comprende una unión funcional a antígeno (en el sentido de que no requiere una interacción con otro dominio variable de inmunoglobulina, tal como una interacción VH-VL, para formar un sitio de unión funcional a antígeno).

La secuencia de aminoácidos de la invención puede ser, en particular, un anticuerpo de dominio (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para uso como un anticuerpo de dominio), un anticuerpo de dominio único (o una

secuencia de aminoácidos que es adecuada para uso como anticuerpo de dominio único), un "dAb" (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para su uso como un dAb) o un Nanobody® (como se define en el presente documento, e incluye pero no se limita a una secuencia  $V_{HH}$ ); otros dominios de una variable, o cualquier fragmento adecuado de cualquiera de los mismos. Para una descripción general de anticuerpos de (un solo) dominio, también se hace referencia a la técnica anterior citada anteriormente, así como al documento EP 0 368 684. Para el término "dAb", se hace referencia, por ejemplo, a Ward y col. (Nature, 12 de octubre de 1989; 341 (6242): 544-6), para Holt y col., Trends Biotechnol., 2003, 21(11): 484-490; así como, por ejemplo, a los documentos WO 06/030220, WO 06/003388 y otras solicitudes de patente publicadas de Domantis Ltd. También debe señalarse que, aunque son menos preferidos en el contexto de la presente invención porque no son de origen mamífero, los anticuerpos de dominio único o los dominios de una variable se pueden derivar de ciertas especies de tiburones (por ejemplo, los denominados "dominios IgNAR", véase, por ejemplo, el documento WO 05/18629).

En particular, el polipéptido de la invención puede ser un Nanobody® (como se define en el presente documento) o un fragmento adecuado del mismo. [Nota: Nanobody®, Nanobodies® y Nanoclone® son marcas registradas de Ablynx N. V.] Tales Nanobodies dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, también se denominarán en el presente documento "Nanobodies de la invención".

Para una descripción general de Nanobodies, se hace referencia a la posterior descripción más adelante, así como a la técnica anterior citada en el presente documento. A este respecto, debe señalarse sin embargo que esta descripción y la técnica anterior describen principalmente Nanobodies de la denominada "clase  $V_{H3}$ " (es decir, Nanobodies con un alto grado de homología de secuencia con secuencias de la línea germinal humana de la clase  $V_{H3}$  tales como DP-47, DP-51 o DP-29), Nanobodies que forman un aspecto preferido de esta invención. Sin embargo, debe señalarse que la invención en su sentido más amplio cubre generalmente cualquier tipo de Nanobody dirigido contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y, por ejemplo, también cubre los Nanobodies pertenecientes a la denominada "clase  $V_{H4}$ " (es decir, Nanobodies con un alto grado de homología de secuencia con las secuencias de la línea germinal humana de la clase  $V_{H4}$ , tal como DP-78), como se describe, por ejemplo, en el documento WO 07/118670.

Generalmente, los Nanobodies (en particular las secuencias  $V_{HH}$  y Nanobodies parcialmente humanizados) pueden caracterizarse en particular por la presencia de uno o más "restos Distintivos" (como se describe en el presente documento) en una o más de las secuencias de entramado (de nuevo, como se describe adicionalmente en el presente documento).

Por ello, generalmente, un Nanobody se puede definir como una secuencia de aminoácidos con la estructura (general)

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

en la que FR1 a FR4 se refieren a las regiones de entramado 1 a 4, respectivamente, y en las que CDR1 a CDR3 se refieren a las regiones determinantes de la complementariedad 1 a 3, respectivamente, y en las que uno o más de los restos Distintivos se definen adicionalmente en el presente documento.

En particular, un Nanobody puede ser una secuencia de aminoácidos con la estructura (general)

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

en la que FR1 a FR4 se refieren a las regiones de entramado 1 a 4, respectivamente, y en las que CDR1 a CDR3 se refieren a las regiones determinantes de la complementariedad 1 a 3, respectivamente, y en las que las secuencias de entramado se definen adicionalmente en el presente documento.

Más concretamente, un Nanobody puede ser una secuencia de aminoácidos con la estructura (general)

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

en la que FR1 a FR4 se refieren a las regiones de entramado 1 a 4, respectivamente, y en las que CDR1 a CDR3 se refieren a las regiones determinantes de la complementariedad 1 a 3, respectivamente, y en las que:

- i) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen a partir de los restos Distintivos mencionados en la Tabla B-2 de más adelante;

y en las que:

- ii) dicha secuencia de aminoácidos tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 1 a 22, en las que, con el fin de determinar el grado de identidad de aminoácidos, los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR (indicadas con X en las secuencias de las SEC ID N°: 1 a 22) no se tienen en cuenta.

En estos Nanobodies, las secuencias de CDR son como se han definido generalmente en el presente documento.

Por ello, la invención se refiere también a tales Nanobodies que se pueden unir (como se define en el presente documento) y/o están dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, a fragmentos adecuados de las mismas, así como a polipéptidos que comprenden o consisten esencialmente en uno o más de tales Nanobodies y/o fragmentos adecuados.

- 5 Las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1) dan las secuencias de aminoácidos de un número de secuencias V<sub>HH</sub> que se han generado contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas.

Tabla A-1: Secuencias de V<sub>HH</sub> o secuencias de Nanobody preferidas (también denominadas en el presente documento como una secuencia con un nombre particular o SEC ID N°: X, en donde X es un número que se refiere a la secuencia de aminoácidos relevante):

Nombre	Propiedades	SEC ID N°: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
01D02	Anti-IL-17A	623	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLSFSSYALGWFRQAPGKER DFVAAINWSGDNTHYADSVKGRFTISRDNKNTVSLQMNSLKPEDT AVYYCAAQLGYESGYSLTYDYDYWGQGTQVTSS
01G03	Anti-IL-17A	624	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASERTISNYDMGWFRQAPGKER ELIAADISWSALNTNYADSVKGRFTISRDNKNTVSLQMNSLKPEDT AVYYCAARRSGYASFDNWGQGTQVTSS
02E03	Anti-IL-17A	625	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWARQAPGGL EWVSDINSGGTRTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDT AVYVCAKLSVFRSQLGGKYYGGDYENRGQGTQVTSS
03B08	Anti-IL-17A	626	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKER EGVSCISSSDGSIYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYHCARFGRTGWAEECVDYDYWGQGTQVTSS
03E05	Anti-IL-17A	627	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVTFDDYSIGWFRQAPGKER EGVSCISSSDGIPYYSDFKGRFTTISDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAAGFGRCAEFDSWGQGTQVTSS
01D06	Anti-IL-17A e IL-17A/F	628	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAADGRFTSTYGMTWFRQVPGKE REFVAHIPRSTYSPYYANSVKGRFTIARDDAKSTVYLQMNSLKPEDT AVYYCAVFTGGTYVPTAYDYWGQGTQVTSS

10

Tabla A-1 (continuación)

Nombre	Propiedades	SEC ID N°: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
02A08	Anti-IL-17A e IL-17A/F	629	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCADSERSFSFNAMGWFRQAPGKE REFVAAISATGDDTYADSVKGRFAISRDTARNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCGARVNFDTVSYTNDYAYWGQGTQVTSS
02A10	Anti-IL-17A e IL-17A/F	630	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFALGYAIGWFRQAPGKER EGVSCDSSSDGRTYYGDSVKGRFTISTDSAKNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCATCTDFEYDYWGQGTQVTSS
04B09	Anti-IL-17A e IL-17A/F	631	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLGYYAIGWFRQAPGKER EGVSCDSSSDGDTYYANSVKGRFTISTDNGKNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCATCTDWNYYDYWGQGTQVTSS
03C07	Anti-IL-17A e IL-17A/F	632	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKER EAVSCFSSSDGSIYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAGGGGSYYTQLNYCYDMDYWGKGTQVTSS
04A02	Anti-IL-17A e IL-17A/F	633	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRNINIINMAWYRQAPGNQRE LVAAMTSDATTEYADSVKGRFTISRDIPIENTVYLQMNSLKPEDTAVY YCNAGIWDYLGRRDFGDYWGQGTQVTSS

ES 2 662 371 T3

Nombre	Propiedades	SEC ID N°: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
04B10	Anti-IL-17A e IL-17A/F	634	EVQLVESGGGLVQAGGSQSLSCVASGTIVNINVMGWYRQAPGKQR ELVALITSGGGTTYGDSVKGRFTISIDNAKNTVILQMNSLEAEDTAVY YCAAIEIGYYSGGTYFSSEAHWGQGTQVTVSS
04G01	Anti-IL-17A e IL-17A/F	635	EVQLVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQR ELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLEMNSLKAEDTAV YYCAAIEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSS
04F09	Anti-IL-17A e IL-17A/F	636	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGRFTSTHAMGWFRQAPGKE RDFVAAIRWSDGSSFYADSVKGRFTISRDNKNAVYLQSNLSKSED TAVYVCYADVEGPTALHKYWGRGTQVTVSS
09D10	Anti-IL-17A e IL-17A/F	637	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCLASGSVFRIDVMRWHRQAPGKQR EFLASIASGGTTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDTAV YYCGANAESGPYYWGLGTQVTVSS
09G10	Anti-IL-17A e IL-17A/F	638	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCLASDSVFTAKAVGWYRQPPGLQR EWAIIITSGGKNTYADSSVKGRFTVSDVKVNTVTLQMNSLKPEDT AVYYCYAQWMDRDYWGQGTQVTVSS

Tabla A-1 (continuación)

Nombre	Propiedades	SEC ID N°: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
11A06	Anti-IL-17A e IL-17A/F	639	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCKASGFSLDYALGWFRQAPGKER EGISCITSSDASAYYTDVSKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKTEDTAI YYCAAALLTCSSYYDAYTYWGQGTQVTVSS
06E11	Anti-IL-17F	640	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCPVSGRFSGRGLGWFRQAPGKE REFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDNAKNTMNLQMNSLKPE DTAVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSS
07B09	Anti-IL-17F	641	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPGKE REFVAVLRWSDGHTAYADSVKGRFTISRDKAKNTMYLQMSSLKPE DTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSS
24G10	Anti-IL-17F	642	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPGKE REFVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDKAKNTLYLQMSSLKPED TAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSS
07B11	Anti-IL-17F	643	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRAFFSSYVMGWFRQAPGME REFVALIRWSDGITGYVDSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCAAIVRPGDYDYWGQGTQVTVSS
08A08	Anti-IL-17F	644	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCLASGRFTFRPYRMGWFRRAPGKA REFVTLISWSSGRTSYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLMQMDNLKPED TAVYFCVDLSDGDAVYDSWGQGTQVTVSS
08B07	Anti-IL-17F	645	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGRDFR VKNV G WIRQ APGKQRELVAITVGGSTNYADSAKGRFTISRDNKNTVYLQMSSLK PEDTAVYYCNAVATVTDYTGTYSDGFWGQGTQVTVSS

Nombre	Propiedades	SEC ID N°: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
08H01	Anti-IL-17F	646	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPGKE REFVAVLRWSDSHTAYADSVGRFTISRDKAKNTVYLQMSSLKPED TAIYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQVTVSS
12A09	Anti-IL-17F	647	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYRMAWVRQAPGKGL EWSSTSTGGEMTNYADSVKGRFTISRDNKNTLHLQMNSLKPEDT ALYYCAAGTSAGHWSTGGQGTQVTVSS
16A04	Anti-IL-17F	648	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPGKER EFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLKAEDTAV YYCTADQEFGLRFGRSEYWGQGTQVTVSS

Tabla A-1 (continuación)

Nombre	Propiedades	SEC ID N°: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
24B08	Anti-IL-17F	649	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGGTFSTYKMGWFRQAPGKE REIVARISTNGPTAYAEFVKGRFTVSRNTKNTVYLQMNSLNIEDTA VYYCAAGYDSLAFAGYDYWGQGTQVTVSS
01A01	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	650	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGKER EGVSCFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSLEPEDT AVYFCAAVNTFDESAYAAFACYDVRWVGQGTQVTVSS
09B09	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	651	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWARQAPGKG LEWISALAPGGDDEYYADSVNGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKSED TAVYYCAKDHNHVGVRTGEYDYGQGTQVTVSS
09E11	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	652	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYVVRQAPGKG LEWISALAPGGDNRYADSVNGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKSED TAVYYCAKDHNHVGVRTGEYDYGQGTQVTVSS
10A04	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	653	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYVVRQAPGKG LEWISALAPGGGNRYAESVNGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKSED TAVYYCAKDHNHVGVRTGEYDYVTVSS
10A05	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	654	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYVVRQAPGKG LEWISALAPGGDNRYADSVNGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKSED TAVYYCAKDHNHVGVRTGEYDYGQGTQVTVSS
10D11	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	655	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYVVRQAPGKG LEWISALAPGGHEHRYADSVNGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKSED TAVYYCAKDHNHVGVRTGEYDYGQGTQVTVSS
10F02	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	656	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYVVRQAPGKG LEWISALAPGGGNAYYADSVNGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKSED TAVYYCAKDHNHVGVRTGEYDYGQGTQVTVSS
11A02	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	657	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAAPGKQR FTVATTTNGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLMNSLKPEDTA VY

Tabla A-1 (continuación)

Nombre	Propiedades	SEC ID N°: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
11A07	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	658	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGVIFRLNAMGWYRAAPGKQR ELVAIIANGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLLQMNSLKPEDTAV YYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
11C08	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	659	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAAPGKQR ELVAIIVNGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLLQMNSLKPEDTAV YYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
11C09	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	660	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAAPGKQR ELVAIIVNGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLLQMNSLKPEDTAV YYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
12H11	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	661	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAAPGKQR ELVAIIVNGGSTNYADSVKGRFTISRDNAAKNAVYLLQMNSLKPEDTAV YYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
13B03	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	662	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKE REFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAAKNTVDLQMDSLKPED TAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
13D05	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	663	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKE REFVAGIRWTDAYTEYAASVKGRFTISRDNAAKNTVDLQMDSLKPED TAVYYCVLDLSTVRYWGQGSQVTVSS
13E02	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	664	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRLQAPGKERE FVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPEDTAV YYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
01D08	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	665	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYAMGWLRLQAPGKERE FVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLEMNSLKPEDTAV YYCATRRGRYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
13E07	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	666	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYAMGWLRLQAPGKERE FVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPEDTAV YYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
13G06	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	667	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYHAMGWLRLQAPGKERE FVAAVSGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPEDTA VYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS

Tabla A-1 (continuación)

Nombre	Propiedades	SEC ID Nº: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
13H05	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	668	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLS CAASGRTYDAMGWFRQAPGKERE FVAAISGSGEDTYADSVKGRFTCSK DNAKDTMYLQMNSLKPEDTAV VYYCATRRGLYFITDSNDYENWGQGTQ VTVSS
13E05	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	669	EVQLVESGGGKLVQAGDSLTLSCV ASGGTFSNYAAWFRQAPGKDR RELVVSIFRTGSITYTADSVKGRFTAS RVNTKNTVYLQMNSLKPEDTAV VYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
17B03	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	670	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLS CEASGGTFSNYAAWFRQGGPGKGR ELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTAS RVNTKNTVYLQMNSLKPEDTGI VYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
17D08	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	671	EVQLVESGGGLVQAGDSLTLSCV ASGGTFSNYAAWFRQAPGKDRR ELVVSIFRTGSITYTADSVKGRFTAS RVNTKNTVYLQMNSLKPEDTAV VYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
17E05	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	672	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLS CEASGGTFSNYAAWFRQGGPGKGR ELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTAS RVNTKNTVYLQMNSLKPEDTGI VYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
17G08	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	673	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLS CEASGGTFSNYAAWFRQGGPGKGR ELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTAS RVNTKNTVYLQMNSLKPEDTGI VYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
17H04	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	674	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLS CVASGGTFSNYAAWFRQAPGKGR ELILSIFRSGSITYTADSVKGRFTG SRVNTKNTAYLQMNHLKPEDTAV VYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
17H07	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	675	EVQLVESGGGLVQAGDSLTLSCV ASGGTFSNYAAWFRQAPGKDRR ELVVSIFRTGSITYTADSVKGRFTAS RVNTKNTVYLQMNSLKPEDTAV VYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
01C09	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	676	EVQLVKSGGGLVQAGGSLKLS CAASGRFTFTYPMGWFRQAPGKER EFVGAISMSGEDTIYATSVKGRFTIS RDDARNTVTLHMTSLKPEDTAV VYYCAARTSYNGRYDYIDDYSYWGQGTQ VTVSS

Tabla A-1 (continuación)

Nombre	Propiedades	SEC ID Nº: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
01F10	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	677	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLS CAASGRFTFTYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGEDAAYATSVKGRFTIS RDNARNTVYLHMTTLKPEDTAV VYYCAARTSYNGIYDYIDDYSYWGQGTQ VTVSS
02D02	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	678	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLS CARSGRFTFTYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDTAYATFVKGRFTIV RDDKNTVYLHMTSLKPEDTAV VYYCAARTSYSGTYDYIDDYSYWGQGTQ VTVSS
13A08	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	679	EVQLVESRGRVLVQAGGSLRLS CAASGRFTSYPMGWFRQAPGKER EFVAAISMSGDDAAYADFVRGRFTIS RDDARNTVYLHMTSLKPEDTAV VYYCAARTSYDGTDYDYIDDYSYWGQGTQ VTVSS

Nombre	Propiedades	SEC ID N°: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
13B05	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	680	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDTAYTDFVVRGRFTISRDDARNTVYLHMTSLKPEDT AVYYCAARTSYDGTYYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13C06	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	681	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDAAYADFVVRGRFTISRDDARNTVYLHMTSLKPED TAVYYCAARTSYDGTYYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13E01	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	682	EVQLVESEGGRLVQAGGSLRLSCARSGHAFTSYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDTIYRDFVKGRFTISRDNARNTVYLHMTSLKPEDT AVYYCAARTSYDGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13E03	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	683	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDTAYATFVKGRFTISRDSARNTVYLHMTSLKPEDT AVYSCAARTSYDGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13E08	Reacción cruzada: Anti IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	684	EVQLVESRGGGLVQAGGSLRLSCAGSGRTLYSYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDTAVATFVKGRFTISRDNARNTVYLHMTSLKPEDT AVYHCAARTSYSGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13G04	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	685	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLYSYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDTAVATFVKGRFTISRDNARNTVYLHMSSLKPEDT AVYHCAARTSYSGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS

Tabla A-1 (continuación)

Nombre	Propiedades	SEC ID N°: X, en donde X=	Secuencia de aminoácidos
13G05	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	686	EVQLVESGGGLVQAGGSLELSCARSGRTFTTYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDTAYATFVKGRFTFSRDDDKNTVYLHMTSLKPED TAVYYCAARTSYSGMYDYIHDYSYWGQGTQVTVSS
13G08	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	687	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFFSYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDSAAYRDFVKGRFTISRDNARDTVYLHMTSLKPED TAIYYCAARTSYNGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13H03	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	688	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDTAYATFVKGRFTISRDNARNTVYLHMTSLKPEDT AVYSCAARTSYDGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
17C01	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	689	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLPCAASGRTFTSYPMGWFRQAPGKE REFVAAISMSGDDAAYADFVVRGRFTISRDDARNTVYLHMTSLKPED TAVYYCAARTSYDGTYYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
15A08	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	690	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWFRQAPGKER EGVSCVSSSDGRTAYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKPEDT AVYYCATVMEYGLGCTTDVLDWGGQGLVTVSS
13G02	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	691	EVQLVESRGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSVFAMRWFRQAPGKE REFVAGISWTGGTTYADSVKGRFTMSADNAKNTVYLMNSLKPED DTAVYYCAVDVGGGSDRYLGQGTQVTVSS

17E02	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	692	EVQLVESRGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSVFMRWFRQAPGKE REFVAGISWTGGTTYADSVKGRFTMSADNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCAVDVGGGSDRYLGQGTQVTVSS
18B05	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	693	EVQLVKSGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSLFAMGWFREAPGKER EFVAAIRWSDGSSYYADSVKGRFTISRDNNAKNAVHLQSNLSKSEDT AVYYCYADVQGGHLHRYWGQGTQVTVSS

En particular, la invención en algunos aspectos específicos proporciona:

5 – secuencias de aminoácidos (y, en particular, los ISV) que están dirigidos contra (como se define en el presente documento) cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos a 85 %, tal como 90 % o 95 % o más identidad de secuencia con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1). Estas secuencias de aminoácidos pueden ser además tales que neutralizan la unión del ligando análogo a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas; y/o compite con el ligando análogo por la unión a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas; y/o están dirigidas contra un sitio de interacción (como se define en el presente documento) en cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (tales como el sitio de unión del ligando);

10 – secuencias de aminoácidos (y, en particular, los ISV) que bloquean de forma cruzada (como se define en el presente documento) la unión de al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1) con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y/o que compiten con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1) para la unión con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. De nuevo, estas secuencias de aminoácidos pueden ser además tales que neutralizan la unión del ligando análogo con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas; y/o compiten con el ligando análogo para la unión con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas; y/o están dirigidas contra un sitio de interacción (como se define en el presente documento) en cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (tal como el sitio de unión del ligando);

15 cuyas secuencias de aminoácidos (o los ISV) pueden ser como se describe adicionalmente en el presente documento (y pueden ser, por ejemplo, Nanobodies); así como polipéptidos de la invención que comprenden una o más de tales secuencias de aminoácidos (que pueden ser como se describe adicionalmente en el presente documento, y pueden ser, por ejemplo, polipéptidos biespecíficos y/o biparatópicos como se describen en el presente documento), y secuencias de ácidos nucleicos que codifican dichas secuencias de aminoácidos y polipéptidos. Dichas secuencias de aminoácidos y polipéptidos no incluyen ningún ligando de origen natural.

En algunos otros aspectos específicos, la invención proporciona:

20 – polipéptidos como se define en las reivindicaciones que son específicas para cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, en comparación con IL-17B, IL-17C, IL-17D, y/o IL-17E;

25 cuyas secuencias de aminoácidos de la invención pueden ser como se describe adicionalmente en el presente documento (y pueden ser, por ejemplo, Nanobodies); así como polipéptidos de la invención que comprenden una o más de tales secuencias de aminoácidos (que pueden describirse adicionalmente en el presente documento y pueden ser, por ejemplo, polipéptidos biespecíficos y/o biparatópicos como se describe en el presente documento) y secuencias de ácidos nucleicos que codifican tales secuencias de aminoácidos de ácidos y polipéptidos. Dichas secuencias de aminoácidos y polipéptidos no incluyen ninguno de los ligandos de origen natural.

30 En consecuencia, algunos Nanobodies particularmente preferidos de la invención son Nanobodies que pueden unirse (como se define adicionalmente en el presente documento) y/o están dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que:

35 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase Tabla A-1), en la que con el fin de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se consideran los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR. A este respecto, se hace referencia también a la Tabla B-1, que enumera las secuencias de 1 entramado (SEC ID N°: 126 a 196), secuencias de 2 entramados (SEC ID N°: 268 a 338), secuencias de 3 entramados (SEC ID N°: 410 a 480) y secuencias de 4 entramados (SEC ID N°: 552 a 622) de los Nanobodies de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1) (con respecto a los restos de aminoácidos en las posiciones 1 a 4 y 27 a 30 de las secuencias de 1 entramado, se hace referencia también a los comentarios realizados a continuación. Por ello, para determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta preferiblemente estos restos);

y en el que:

- ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen a partir de los restos Distintivos mencionados en la Tabla B-2 de más adelante.

- 5 En estos Nanobodies, las secuencias de CDR son generalmente como se definen adicionalmente en el presente documento.

De nuevo, tales Nanobodies pueden derivarse de cualquier manera adecuada y de cualquier fuente adecuada, y pueden ser, por ejemplo, secuencias  $V_{HH}$  de origen natural (es decir, a partir de una especie adecuada de Camélido) o secuencias de aminoácidos sintéticas o semisintéticas, que incluyen pero no se limitan a Nanobodies "humanizados" (como se define en el presente documento), "camelizadas" (como se define en el presente documento) secuencias de inmunoglobulina (y, en particular, secuencias de dominio variable de cadena pesada camelizadas), así como Nanobodies que se han obtenido mediante técnicas tales como maduración de la afinidad (por ejemplo, a partir de secuencias de inmunoglobulina de origen sintético, aleatorio o natural), fragmentos de injerto de CDR, recubrimiento, combinación de fragmentos derivados de diferentes secuencias de inmunoglobulinas, ensamblaje de PCR usando cebadores de superposición, y técnicas similares para la ingeniería de secuencias de inmunoglobulinas bien conocidas por el experto; o cualquier combinación adecuada de cualquiera de los anteriores como se describe adicionalmente en el presente documento. Además, cuando un Nanobody comprende una secuencia  $V_{HH}$ , dicho Nanobody puede ser de forma adecuada humanizado, como se describe adicionalmente en el presente documento, para proporcionar uno o más Nanobodies humanizados adicionales (parcial o totalmente) de la invención. De forma similar, cuando un Nanobody comprende una secuencia sintética o semisintética (tal como una secuencia parcialmente humanizada), dicho Nanobody puede ser adicionalmente humanizado adecuadamente, de nuevo como se describe en el presente documento, de nuevo para proporcionar uno o más Nanobodies (parcial o totalmente) humanizados de la invención.

En particular, los Nanobodies humanizados pueden ser secuencias de aminoácidos que son como se define generalmente para los Nanobodies en los párrafos anteriores, pero en los que está presente al menos un resto de aminoácido (y, en particular, en al menos uno de los restos entramado) que es y/o que corresponde a una sustitución humanizante (como se define en el presente documento). Algunas sustituciones (y combinaciones adecuadas de las mismas) humanizantes preferidas, pero no limitantes, resultarán evidentes para el experto basado en la divulgación del presente documento. Además, o como alternativa, se pueden determinar otras sustituciones humanizantes potencialmente útiles en comparación con la secuencia de las regiones de entramado de una secuencia  $V_{HH}$  de origen natural con la secuencia de entramado correspondiente de una o más secuencias  $V_H$  humanas estrechamente relacionadas, después de lo cual una o más de las sustituciones (o combinaciones de éstas) humanizantes potencialmente útiles así determinadas pueden introducirse en dicha secuencia  $V_{HH}$  (de cualquier manera conocida *per se*, como se describe adicionalmente en el presente documento) y las secuencias  $V_{HH}$  humanizadas resultantes pueden probarse para determinar la afinidad por la diana, por la estabilidad, por la facilidad y el nivel de expresión, y/o por otras propiedades deseadas. De esta manera, por medio de un grado limitado de prueba y error, el experto puede determinar otras sustituciones (o combinaciones adecuadas de las mismas) de humanización adecuadas en la divulgación del presente documento. Además, basado en lo anterior (las regiones de entramado de) un Nanobody puede estar parcial o completamente humanizado.

- 40 Por ello, algunos otros Nanobodies preferidos de la invención son Nanobodies que pueden unirse (como se define adicionalmente en el presente documento) con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que:

- i) son una variante humanizada de una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1); y/o

- 45 ii) tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1), en la que con el fin de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

y en las que:

- 50 i) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen de los restos distintivos mencionados en la Tabla B-2 de más adelante.

Según otro aspecto específico de la invención, la invención proporciona una serie de tramos de restos de aminoácidos (es decir, péptidos pequeños) que son particularmente adecuados para unirse con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas. Estos tramos de restos de aminoácidos pueden estar presentes en, y/o pueden incorporarse en, una secuencia de aminoácidos de la invención, en particular de tal manera que forman el sitio de unión a (parte de) antígeno de una secuencia de aminoácidos de la invención. Como estos tramos de restos de aminoácidos se generaron primero como secuencias de CDR de anticuerpos de cadena pesada o secuencias  $V_{HH}$  que se generaron contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las

combinaciones de los mismos (o pueden estar basados y/o derivados de tales secuencias de CDR, como se describe adicionalmente en el presente documento), también se denominarán generalmente en el presente documento "secuencias de CDR" (es decir, secuencias de CDR1, secuencias de CDR2 y secuencias de CDR3, respectivamente). Sin embargo, debe señalarse que la invención en su sentido más amplio no se limita a un papel o función estructural específica que estos tramos de restos de aminoácidos pueden tener en una secuencia de aminoácidos de la invención, siempre que estos tramos de restos de aminoácidos permitan que la secuencia de aminoácidos de la invención se una a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, que incluye combinaciones de éstas. Por ello, generalmente, la invención en su sentido más amplio comprende cualquier secuencia de aminoácidos que puede unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que comprende una o más secuencias de las CDR como se describe en el presente documento y, en particular, una combinación adecuada de dos o más de tales secuencias de CDR, que están enlazadas de forma adecuada entre sí a través de una o más secuencias de aminoácidos adicionales, de modo que la secuencia completa de aminoácidos forma un dominio de unión y/o unidad de unión que puede unirse a cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Sin embargo, debe señalarse también que la presencia de solo una de dichas secuencias de CDR en una secuencia de aminoácidos de la invención puede ya ser suficiente por sí misma para proporcionar una secuencia de aminoácidos de la invención que sea capaz de unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas; se hace referencia, por ejemplo, de nuevo a los denominados "Fragmentos Acelerados" descritos en el documento WO 03/050531 o presentaciones posteriores.

Por ello, en otro aspecto específico, pero no limitante, el polipéptido de la invención puede ser un polipéptido que comprende al menos una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las secuencias de CDR1, secuencias de CDR2 y secuencias de CDR3 que son descritas en el presente documento (o cualquier combinación adecuada de los mismos). En particular, una secuencia de aminoácidos de la invención puede ser una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un sitio de unión a antígeno, en donde dicho sitio de unión a antígeno comprende al menos una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las secuencias de CDR1, secuencias de CDR2 y secuencias de CDR3 que se describen en el presente documento (o cualquier combinación adecuada de las mismas).

Generalmente, en este aspecto de la invención, el polipéptido de la invención puede ser un polipéptido que comprende al menos un tramo de restos de aminoácidos, en el que dicho tramo de restos de aminoácidos tiene una secuencia de aminoácidos que corresponde a la secuencia de al menos una de las secuencias de CDR descritas en el presente documento. Dicha secuencia de aminoácidos puede comprender o no un pliegue de inmunoglobulina. Por ejemplo, y sin limitación, tal secuencia de aminoácidos puede ser un fragmento adecuado de una secuencia de inmunoglobulina que comprende al menos una de dichas secuencias de CDR, pero que no es lo suficientemente grande para formar un pliegue (completo) de inmunoglobulina (se hace referencia, por ejemplo, de nuevo a los "Fragmentos Acelerados" descritos en WO 03/050531). Como alternativa, dicha secuencia de aminoácidos puede ser un "armazón de proteínas" adecuado que comprende al menos un tramo de restos de aminoácidos que corresponde a dicha secuencia de CDR (es decir, como parte de su sitio de unión a antígeno). Los andamios adecuados para presentar secuencias de aminoácidos serán evidentes para el experto y comprenden, por ejemplo, sin limitación, andamios de unión basados en o derivadas de inmunoglobulinas (es decir, distintas de las secuencias de inmunoglobulina ya descritas en el presente documento), andamios de proteína derivados de dominios de proteína A (tal como Affibodies®), tendamistat, fibronectina, lipocalina, CTLA-4, receptores de células T, repeticiones de anquirina diseñadas, avímeros y dominios PDZ (Binz y col., Nat. Biotech 2005, 23: 1257) y restos de unión basados en ADN o ARN que incluye, pero no se limita a, aptámeros de ADN o ARN (Ulrich y col., Comb. Chem High Throughput Screen 2006, 9(8): 619-32).

De nuevo, cualquier polipéptido de la invención que comprenda una o más de estas secuencias de CDR es preferiblemente tal que se puede unir específicamente (como se define en el presente documento) a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, y más concretamente de manera que se puede unir a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad (medida de forma adecuada y/o expresada como un valor  $K_D$  (real o aparente)), un valor de  $K_A$  (real o aparente), una velocidad  $k_{on}$  y/o una velocidad  $k_{off}$ , o, como alternativa, como un valor de  $CI_{50}$ , como se describe adicionalmente en el presente documento), que es como se define en el presente documento.

Más concretamente, los polipéptidos según este aspecto de la invención pueden ser cualquier secuencia de aminoácidos (o ISV) que comprende al menos un sitio de unión a antígeno, en donde dicho sitio de unión a antígeno comprende al menos dos secuencias de aminoácidos elegidas del grupo que consiste en las secuencias de CDR1 descritas en el presente documento, las secuencias de CDR2 descritas en el presente documento y las secuencias de CDR3 descritas en el presente documento, de modo que (i) cuando la primera secuencia de aminoácidos se elige de entre las secuencias de CDR1 descritas en el presente documento, la segunda secuencia de aminoácidos se elige de entre las secuencias de CDR2 descritas en el presente documento o de entre las secuencias de CDR3 descritas en el presente documento; (ii) cuando la primera secuencia de aminoácidos se elige de entre las secuencias de CDR2 descritas en el presente documento, la segunda secuencia de aminoácidos se elige de entre las secuencias de CDR1 descritas en el presente documento o de entre las secuencias de CDR3 descritas en el presente documento; o (iii) cuando la primera secuencia de aminoácidos se elige de entre las secuencias de CDR3 descritas en el presente documento, la segunda secuencia de aminoácidos se elige de entre las secuencias de

CDR1 descritas en el presente documento o de entre las secuencias de CDR3 descritas en el presente documento.

Incluso más concretamente, los polipéptidos de la invención pueden ser secuencias de aminoácidos (o los ISV) que comprenden al menos un sitio de unión a antígeno, en donde dicho sitio de unión a antígeno comprende al menos tres secuencias de aminoácidos que se eligen del grupo que consiste en las secuencias de CDR1 descritas en el presente documento, las secuencias de CDR2 descritas en el presente documento y las secuencias de CDR3 descritas en el presente documento, de modo que la primera secuencia de aminoácidos se elige de las secuencias de CDR1 descritas en el presente documento, la segunda secuencia de aminoácidos se elige de las secuencias de CDR2 descritas en el presente documento, y la tercera secuencia de aminoácidos se elige entre las secuencias de CDR3 descritas en el presente documento. Las combinaciones preferidas de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 resultarán evidentes a partir de la descripción adicional en el presente documento. Como será evidente para el experto, dicha secuencia de aminoácidos es preferiblemente una secuencia de inmunoglobulina (como se describe adicionalmente en el presente documento), pero también puede ser, por ejemplo, cualquier otra secuencia de aminoácidos que comprenda un andamio adecuado para presentar dichas secuencias de CDR.

Por ello, en un aspecto específico, pero no limitante, la invención se refiere a un polipéptido dirigido contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, como se define en las reivindicaciones, que comprende uno o más tramos de restos de aminoácidos elegidos del grupo que consiste en:

- a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos uno de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

o cualquier combinación adecuada de las mismas.

Cuando una secuencia de aminoácidos (o ISV) de la invención contiene una o más secuencias de aminoácidos según b) y/o c):

- i) cualquier sustitución de aminoácido en dicha secuencia de aminoácidos según b) y/o c) es preferiblemente, y en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según a), una sustitución conservativa de aminoácidos (como se define en el presente documento);

y/o

- ii) la secuencia de aminoácidos según b) y/o c) solo contiene preferiblemente sustituciones de aminoácidos, y ni supresiones ni inserciones de aminoácidos, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según a);

y/o

- iii) la secuencia de aminoácidos según b) y/o c) puede ser una secuencia de aminoácidos que se deriva de una secuencia de aminoácidos según a) por medio de maduración de la afinidad usando una o más técnicas de maduración de la afinidad conocidos *per se*.

De forma similar, cuando una secuencia de aminoácidos de la invención contiene una o más secuencias de aminoácidos según e) y/o f):

- i) cualquier sustitución de aminoácido en dicha secuencia de aminoácidos según e) y/o f) es preferiblemente, y en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según d), una sustitución conservativa de aminoácidos (como se define en el presente documento);

y/o

ii) la secuencia de aminoácidos según e) y/o f) solo contiene preferiblemente sustituciones de aminoácidos, y no supresiones ni inserciones de aminoácidos, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según d);

5 y/o

iii) la secuencia de aminoácidos según e) y/o f) puede ser una secuencia de aminoácidos que se deriva de una secuencia de aminoácidos según d) por medio de maduración de la afinidad usando una o más técnicas de maduración de la afinidad conocidas *per se*.

10 También, de manera similar, cuando una secuencia de aminoácidos de la invención contiene una o más secuencias de aminoácidos según h) y/o i):

i) cualquier sustitución de aminoácidos en dicha secuencia de aminoácidos según h) y/o i) son preferiblemente, y en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según g), una sustitución conservativa de aminoácidos (como se define en el presente documento);

y/o

15 ii) la secuencia de aminoácidos según h) y/o i) solo contiene preferiblemente sustituciones de aminoácidos, y no supresiones ni inserciones de aminoácidos, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según g);

y/o

20 iii) la secuencia de aminoácidos según h) y/o i) puede ser una secuencia de aminoácidos que se deriva de una secuencia de aminoácidos según g) por medio maduración de la afinidad utilizando una o más técnicas de maduración de la afinidad conocidas *per se*.

Se entenderá que los últimos párrafos anteriores también se aplican generalmente a cualquier secuencia de aminoácidos de la invención que comprende una o más secuencias de aminoácidos según b), c), e), f), h) o i), respectivamente.

25 En este aspecto específico, la secuencia de aminoácidos (o ISV) comprende preferiblemente uno o más tramos de restos de aminoácidos elegidos del grupo que consiste en:

- i) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- ii) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409; y
- iii) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

30 o cualquier combinación adecuada de los mismos.

También, preferiblemente, en dicha secuencia de aminoácidos, al menos uno de dichos tramos de restos de aminoácidos forma parte del sitio de unión a antígeno para la unión contra cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.

35 En un aspecto más específico, la invención se refiere a un polipéptido dirigido contra cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, como se define en las reivindicaciones, que comprende dos o más tramos de restos de aminoácidos elegidos del grupo que consiste en:

- a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- 40 c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos uno de secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

45 f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

5 i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos uno de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

de tal manera que (i) cuando el primer tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según a), b) o c), el segundo tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según d), e), f), g), h) o i); (ii) cuando el primer tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según d), e) o f), el segundo tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según a), b), c), g), h) o i); o (iii) cuando el primer tramo de los restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según g), h) o i), el segundo tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según a), b), c), d), e) o f).

En este aspecto específico, la secuencia de aminoácidos comprende preferiblemente dos o más tramos de restos de aminoácidos elegidos del grupo que consiste en:

15 i) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

ii) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409; y

iii) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

de tal manera que (i) cuando el primer tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267, el segundo tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 339 a 409 o de las SEC ID N° 481 a 551; (ii) cuando el primer tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409, el segundo tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267 o de las SEC ID N°: 481 a 551; o (iii) cuando el primer tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551, el segundo tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267 o de las SEC ID N°: 339 a 409.

Además, en dicha secuencia de aminoácidos, los al menos dos tramos de restos de aminoácidos forman preferiblemente parte del sitio de unión a antígeno para la unión contra IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas.

30 En un aspecto incluso más específico, la invención se refiere a un polipéptido dirigido contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, como se define en las reivindicaciones, que comprende tres o más tramos de restos de aminoácidos, en los que el primer tramo de restos de aminoácidos se elige del grupo que consiste en:

a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

35 b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

el segundo tramo de restos de aminoácidos se elige del grupo que consiste en:

d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

40 e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

y el tercer tramo de restos de aminoácidos se eligen del grupo que consiste en:

45 g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551.

Preferiblemente, en este aspecto específico, el primer tramo de restos de aminoácidos se elige del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267; el segundo tramo de restos de aminoácidos se elige del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409; y el tercer tramo de restos de aminoácidos se elige del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551.

De nuevo, preferiblemente, en tal secuencia de aminoácidos, los al menos tres tramos de restos de aminoácidos forman parte del sitio de unión a antígeno para la unión contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas.

Las combinaciones preferidas de tales tramos de secuencias de aminoácidos resultarán evidentes a partir de la divulgación adicional en el presente documento.

Preferiblemente, en tales secuencias de aminoácidos, las secuencias de CDR tienen al menos 70 % de identidad de aminoácidos, preferiblemente al menos 80 % de identidad de aminoácidos, más preferiblemente al menos 90 % de identidad de aminoácidos, tal como 95 % de identidad de aminoácidos o más o incluso esencialmente 100 % de identidad de aminoácidos con las secuencias de CDR de al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1). Este grado de identidad de aminoácidos puede determinarse, por ejemplo, determinando el grado de identidad de aminoácidos (de la manera descrita en el presente documento) entre dicha secuencia de aminoácidos y una o más de las secuencias de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A1), en el que los restos de aminoácidos que forman las regiones de entramado no se tienen en cuenta. Además, tales secuencias de aminoácidos de la invención pueden describirse adicionalmente en el presente documento.

Además, tales secuencias de aminoácidos son preferiblemente tales que se pueden unir específicamente (como se define en el presente documento) a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas; y más concretamente se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad (medida y/o expresada de forma adecuada como un valor  $K_D$  (real o aparente), un valor  $K_A$  (real o aparente), una velocidad  $k_{on}$  y/o una velocidad  $k_{off}$ , o, como alternativa, como un valor de  $CI_{50}$ , como se describe adicionalmente en el presente documento) que es como se define en el presente documento.

Cuando la secuencia de aminoácidos (o ISV) de la invención consiste esencialmente en 4 regiones de entramado (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente), la secuencia de aminoácidos de la invención es preferiblemente tal que:

– CDR1 se elige del grupo que consiste en:

- a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

y/o

– CDR2 se elige del grupo que consiste en:

- d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

y/o

– CDR3 se elige del grupo que consiste en:

- g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos uno de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551.

En particular, tal polipéptido de la invención puede ser tal que se elija CDR1 del grupo que consiste en las

secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267; y/o CDR2 se elige del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409; y/o CDR3 se elige del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551.

5 En particular, cuando el polipéptido de la invención consiste esencialmente en 4 regiones de entramado (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente), la secuencia de aminoácidos de la invención es preferiblemente tal que:

– CDR1 se elige del grupo que consiste en:

- 10 a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

y

– CDR2 se elige del grupo que consiste en:

- 15 d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

20 y

– CDR3 se elige del grupo que consiste en:

- g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- 25 i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551; o cualquier fragmento adecuado de dicha secuencia de aminoácidos

30 En particular, dicha secuencia de aminoácidos (o ISV) de la invención puede ser tal que la CDR1 se elija del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267; y CDR2 se elige del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409; y CDR3 se elige del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551.

De nuevo, las combinaciones preferidas de secuencias de CDR resultarán evidentes a partir de la descripción adicional en el presente documento.

35 Además, tales secuencias de aminoácidos son preferiblemente tales que se pueden unir específicamente (como se define en el presente documento) a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas; y más concretamente se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad (medida y/o expresada de forma adecuada como un valor  $K_D$  (real o aparente), un valor  $K_A$  (real o aparente), una velocidad  $k_{on}$  y/o un velocidad  $k_{off}$ , o, como alternativa, como un  $CI_{50}$  valor, como se describe adicionalmente en el presente documento) que es como se define en el presente documento.

40 En un aspecto preferido, pero no limitante, la invención se refiere a un polipéptido que consiste esencialmente en 4 regiones de entramado (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente), en las que las secuencias de CDR de dicha secuencia de aminoácidos tienen al menos 70 % de identidad de aminoácidos, preferiblemente al menos 80 % identidad de aminoácidos, más preferiblemente al menos 90 % de identidad de aminoácidos, tal como 95 % de identidad de aminoácidos o más o incluso

45 esencialmente 100 % de identidad de aminoácidos con secuencias de CDR de al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1). Este grado de identidad de aminoácidos puede determinarse, por ejemplo, determinando el grado de identidad de aminoácidos (de la manera descrita en el presente documento) entre dicha secuencia de aminoácidos y una o más de las secuencias de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A1).), en la que no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las regiones de

50 entramado. Dichas secuencias de aminoácidos de la invención pueden ser como se describe adicionalmente en el

presente documento.

5 En dicho polipéptido de la invención, las secuencias de entramado pueden ser cualquiera de las secuencias de entramado adecuadas, y ejemplos de las secuencias de entramado adecuadas resultarán evidentes para el experto, por ejemplo, sobre la base de los manuales estándar y la divulgación adicional y estado de la técnica mencionado en el presente documento.

10 Las secuencias de entramado son preferiblemente (una combinación adecuada de) secuencias de entramado de inmunoglobulina o secuencias de entramado que se han derivado de secuencias de entramado de inmunoglobulina (por ejemplo, mediante humanización o camelización). Por ejemplo, las secuencias de entramado pueden ser secuencias de entramado derivadas de un dominio variable de cadena ligera (por ejemplo, una secuencia  $V_L$ ) y/o de un dominio variable de cadena pesada (por ejemplo, una secuencia  $V_H$ ). En un aspecto particularmente preferido, las secuencias de entramado son secuencias de entramado que se han derivado de una secuencia  $V_{HH}$  (en la que dichas secuencias de entramado pueden opcionalmente haber sido parcial o totalmente humanizadas) o son secuencias  $V_H$  convencionales que han sido camelizadas (como se define en el presente documento).

15 Las secuencias de entramado son preferiblemente tales que la secuencia de aminoácidos (o ISV) de la invención es un anticuerpo de dominio (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para uso como un anticuerpo de dominio); es un anticuerpo de dominio único (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para usar como un anticuerpo de dominio único); es un "dAb" (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para su uso como dAb); o es un Nanobody (que incluye pero no se limita a la secuencia  $V_{HH}$ ). De nuevo, las secuencias de entramado adecuadas resultarán evidentes para el experto, por ejemplo, sobre la base de los manuales estándar y la divulgación adicional y la técnica anterior mencionadas en el presente documento.

20

En particular, las secuencias de entramado presentes en las secuencias de aminoácidos de la invención pueden contener uno o más restos Distintivos (como se define en el presente documento), de modo que la secuencia de aminoácidos de la invención es un Nanobody. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de (combinaciones adecuadas de) tales secuencias de entramado resultarán evidentes de la divulgación adicional en el presente documento.

25

De nuevo, como se describe en general en el presente documento para el polipéptido de la invención, también es posible usar fragmentos adecuados (o combinaciones de fragmentos) de cualquiera de los anteriores, tales como fragmentos que contienen una o más secuencias de CDR, de forma adecuada flanqueadas por, y/o enlazados a través de, una o más secuencias de entramado (por ejemplo, en el mismo orden que estas secuencias de CDR y de entramado pueden aparecer en la secuencia de inmunoglobulina de tamaño completo a partir de la que se ha derivado el fragmento). Tales fragmentos también pueden ser de nuevo tales que comprendan o puedan formar un pliegue de inmunoglobulina, o, como alternativa, ser tales que no comprendan o no puedan formar un pliegue de inmunoglobulina.

30

En un aspecto específico, dicho fragmento comprende una única secuencia de CDR como se describe en el presente documento (y, en particular, una secuencia de CDR3), que está flanqueada en cada lado por (parte de) una secuencia de entramado (y, en particular, parte de la secuencia o secuencias de entramado que, en la secuencia de inmunoglobulina de la que se deriva el fragmento, son adyacentes a dicha secuencia de CDR. Por ejemplo, una secuencia de CDR3 puede estar precedida por (parte de) una secuencia FR3 y seguida por (parte de) una secuencia FR4). Tal fragmento también puede contener un puente disulfuro y, en particular, un puente disulfuro que une las dos regiones de entramado que preceden y siguen la secuencia de CDR, respectivamente (con el fin de formar dicho puente disulfuro, restos de cisteína que se producen de forma natural en dichas regiones de entramado pueden ser utilizadas, o, como alternativa, los restos de cisteína pueden ser añadidos o introducidos sintéticamente en dichas regiones de entramado). Para una descripción adicional de estos "Fragmentos acelerados", se hace referencia de nuevo al documento WO 03/050531, así como a W02008/068280 (véase también el documento WO 2009127691 A1).

35

40

45

En otro aspecto, la invención se refiere a un polipéptido (también referido en el presente documento como un "compuesto de la invención" o "polipéptido de la invención", respectivamente) como se define en las reivindicaciones que comprende o consiste esencialmente en una o más secuencias de aminoácidos (o ISV) de la invención (o fragmentos adecuados de la misma), y opcionalmente comprende adicionalmente uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión. Como será evidente para el experto a partir de la divulgación adicional en el presente documento, dichos grupos, restos, fracciones, unidades de unión o secuencias de aminoácidos adicionales pueden proporcionar o no funcionalidad adicional a la secuencia de aminoácidos de la invención (y/o al compuesto o construcción en la que está presente) y puede o no modificar las propiedades de la secuencia de aminoácidos de la invención.

50

Por ejemplo, tales grupos, restos, fracciones o unidades de unión adicionales pueden ser una o más secuencias de aminoácidos adicionales, de modo que el compuesto o construcción es una proteína (de fusión) o un polipéptido (de fusión). En un aspecto preferido, pero no limitante, dichos uno o más de otros grupos, restos, fracciones o unidades de unión son secuencias de inmunoglobulina. Incluso más preferiblemente, dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión adicionales se eligen del grupo que consiste en anticuerpos de dominio, secuencias

55

de aminoácidos que son adecuadas para uso como un anticuerpo de dominio, anticuerpos de dominio único, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para uso como un anticuerpo de dominio único, los "dAb", secuencias de aminoácidos que son adecuadas para su uso como un dAb o Nanobodies.

5 Como alternativa, dichos grupos, restos, fracciones o unidades de unión pueden ser, por ejemplo, grupos químicos, restos, fracciones que pueden ser biológicamente y/o farmacológicamente activos por sí solos. Por ejemplo, y sin limitación, tales grupos se pueden unir a una o más secuencias de aminoácidos de la invención para proporcionar un "derivado" de una secuencia de aminoácidos o polipéptido de la invención, como se describe en el presente documento más adelante.

10 También están dentro del alcance de la presente invención los polipéptidos que comprenden uno o más derivados como se describe en el presente documento, y opcionalmente comprenden además uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión, opcionalmente unidos a través de uno o más enlazadores. Preferiblemente, dichos uno o más de otros grupos, restos, fracciones o unidades de unión son secuencias de aminoácidos.

15 En los polipéptidos descritos anteriormente, la una o más secuencias de aminoácidos de la invención y uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión se pueden unir directamente entre sí y/o a través de uno o más enlazadores o espaciadores adecuados. Por ejemplo, cuando uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión son secuencias de aminoácidos, los enlazadores también pueden ser secuencias de aminoácidos, de modo que el compuesto o construcción resultante es una fusión (proteína) o fusión (polipéptido).

20 Como será evidente a partir de la descripción adicional anterior y en el presente documento, esto significa que las secuencias de aminoácidos (o ISV) de la invención se pueden usar como "bloques de construcción" para formar polipéptidos de la invención, es decir, combinándolos de forma adecuada entre sí, uno o más con otras secuencias de aminoácidos de la invención y/o con uno o más de otros grupos, restos, fracciones o unidades de unión, para formar compuestos o construcciones como se describe en el presente documento (tal como, sin limitaciones, los polipéptidos biparatópicos, bi/multivalentes y bi/multiespecíficos de la invención descritos en el presente documento) que combinan dentro de una molécula una o más propiedades deseadas o funciones biológicas.

25 Los polipéptidos de la invención se pueden preparar generalmente por un procedimiento que comprende al menos un paso de unir de forma adecuada las una o más secuencias de aminoácidos (o ISV) de la invención a los uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión adicionales, opcionalmente a través de uno o más enlazadores adecuados, para proporcionar el compuesto o polipéptido de la invención. Los polipéptidos de la invención se pueden preparar también por un procedimiento que comprende generalmente al menos los pasos de proporcionar un ácido nucleico que codifica un polipéptido de la invención, expresar dicho ácido nucleico de una manera adecuada, y recuperar el polipéptido expresado de la invención. Dichos procedimientos se pueden realizar de una manera conocida *per se*, que será evidente para el experto, por ejemplo, sobre la base de los procedimientos y técnicas descritos adicionalmente en el presente documento.

35 El proceso de diseño/selección y/o preparación de un polipéptido de la invención, partiendo de una secuencia de aminoácidos (o ISV) de la invención, también se denomina en el presente documento "*formatear*" dicha secuencia de aminoácidos de la invención; y se dice que un aminoácido de la invención que forma parte de un compuesto o polipéptido de la invención está "*formateado*" o está "*en el formato de*" dicho compuesto o polipéptido de la invención. Los ejemplos de formas en las que se puede formatear una secuencia de aminoácidos de la invención y ejemplos de tales formatos resultarán evidentes para el experto basado en la divulgación del presente documento; y tales secuencias de aminoácidos formateadas forman un aspecto adicional de la invención.

40 En un aspecto específico de la invención, un polipéptido de la invención puede tener un aumento de la vida media, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente de la invención. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de dichos compuestos y polipéptidos resultarán evidentes para el experto basado en la divulgación adicional en el presente documento y, por ejemplo, comprenden secuencias de aminoácidos o polipéptidos de la invención que se han modificado químicamente para aumentar la vida media de la misma (por ejemplo, por medio de pegilación); secuencias de aminoácidos de la invención que comprenden al menos un sitio de unión adicional para unirse a una seroproteína (tal como seroalbúmina); o polipéptidos de la invención que comprenden al menos una secuencia de aminoácidos de la invención que está unida al menos a un fracción (y, en particular, al menos a una secuencia de aminoácidos) que aumenta la vida media de la secuencia de aminoácidos de la invención. Los ejemplos de polipéptidos de la invención que comprenden dichas fracciones o secuencias de aminoácidos que amplían la vida media resultarán evidentes para el experto basado en la divulgación adicional en el presente documento; y, por ejemplo, incluyen, sin limitación, polipéptidos en los que las una o más secuencias de aminoácidos de la invención están unidas a una o más seroproteínas o fragmentos de las mismas (tales como seroalbúmina (humana) o fragmentos adecuados de la misma) o a una o más unidades de unión que pueden unirse a seroproteínas (tales como, por ejemplo, anticuerpos de dominio, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para uso como anticuerpo de dominio, anticuerpos de dominio único, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para su uso como anticuerpo de dominio único, "dAb", secuencias de aminoácidos que son adecuadas para su uso como un dAb, o Nanobodies que pueden unirse a seroproteínas tales como seroalbúmina (tal como seroalbúmina humana), inmunoglobulinas séricas tal como IgG, o transferrina; se hace referencia a la descripción y referencias adicionales mencionadas en el presente documento); polipéptidos en los que una secuencia de

aminoácidos de la invención está enlazada a una parte de Fc (tal como un Fc humano) o a una parte o fragmento adecuado de la misma; o polipéptidos en los que las una o más secuencias de aminoácidos de la invención están enlazadas a una o más proteínas pequeñas o péptidos que pueden unirse a seroproteínas.

5 Por ejemplo, un polipéptido de la invención puede comprender una o más secuencias de aminoácidos de la invención (que pueden describirse adicionalmente en el presente documento, y cuando dos o más secuencias de aminoácidos de la invención están presentes, pueden ser la misma o diferentes) y una o más (normalmente solo una, que puede ser una repetición en tándem en el caso de un péptido de unión a la seroalbúmina) péptidos de unión a la seroalbúmina o dominios de unión a la seroalbúmina (y opcionalmente uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión como se describe en el presente documento). En tales compuestos o polipéptidos de la invención, el "péptido de unión a la seroalbúmina o dominio de unión" puede ser cualquier péptido de unión a seroalbúmina o dominio de unión adecuado capaz de aumentar la vida media de la construcción (en comparación con la misma construcción sin el péptido de unión a seroalbúmina o dominio de unión), y, en particular, pueden ser péptidos de unión a seroalbúmina como se describe en el documento WO 2008/068280 por el solicitante (y, en particular, WO 2009/127691 y la solicitud de EE. UU. 61/301.819 no publicada previamente (solicitud de prioridad de WO 2011095545), ambos por el solicitante), o un dominio variable único de inmunoglobulina de unión a seroalbúmina (tal como un Nanobody de unión a seroalbúmina, por ejemplo Alb-1 o una versión humanizada de Alb-1 tal como Alb-8, para la cual se hace referencia, por ejemplo, al documento WO 06/122787). También se puede usar Alb1. En una realización, Alb11 tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 841 o SEC ID N° 842.

20 Con respecto a la vida media, debe señalarse que en la invención, y usando las diversas técnicas de ampliación de la vida media descritas en el presente documento (por ejemplo, seleccionando de forma adecuada un péptido de unión a seroalbúmina según WO 2008/068280, WO 2009/127691 y/o la solicitud de EE. UU. 61/301.819 no publicada previamente (solicitud de prioridad del documento WO 2011095545)), la vida media de una construcción o polipéptido de la invención puede estar (y preferiblemente está) "adaptada" de forma adecuada para la aplicación (terapéutica y/o diagnóstica) pretendida y/o para obtener el mejor equilibrio entre el efecto terapéutico y/o farmacológico deseado y los posibles efectos secundarios no deseados.

30 Generalmente, los compuestos o polipéptidos de la invención con un aumento de la vida media tienen preferiblemente una vida media que es al menos 1,5 veces, preferiblemente al menos 2 veces, tal como al menos 5 veces, por ejemplo, al menos 10 veces o más de 20 veces, mayor que la vida media de la secuencia de aminoácidos correspondiente de la invención *per se*. Por ejemplo, los compuestos o polipéptidos de la invención con un aumento de la vida media pueden tener una vida media que se incrementa con más de 1 hora, preferiblemente más de 2 horas, más preferiblemente más de 6 horas, tal como más de 12 horas, o incluso más de 24, 48 o 72 horas, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente de la invención *per se*.

35 En un aspecto preferido, pero no limitante, de la invención, dichos polipéptidos de la invención tienen una vida media en suero que se incrementa con más de 1 hora, preferiblemente más de 2 horas, más preferiblemente más de 6 horas, tal como más de 12 horas, o incluso más de 24, 48 o 72 horas, en comparación con la correspondiente secuencia de aminoácidos de la invención *per se*.

40 En otro aspecto preferido, pero no limitante, de la invención, tales polipéptidos de la invención presentan una vida media en suero en humanos de al menos aproximadamente 12 horas, preferiblemente al menos 24 horas, más preferiblemente al menos 48 horas, incluso más preferiblemente al menos 72 horas o más. Por ejemplo, los compuestos o polipéptidos de la invención pueden tener una vida media de al menos 5 días (como aproximadamente 5 a 10 días), preferiblemente al menos 9 días (como aproximadamente 9 a 14 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 10 días (tal como aproximadamente 10 a 15 días), o al menos aproximadamente 11 días (tal como aproximadamente 11 a 16 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 12 días (tal como aproximadamente 12 a 18 días o más), o más de 14 días (como aproximadamente 14 a 19 días).

45 La Figura 6 y las SEC ID N°: 710 a 759 así como también la Figura 8 y las SEC ID N°: 826 a 837 dan algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de polipéptidos de la invención, y cada uno de estos forman un aspecto adicional de la presente invención. Todos estos polipéptidos contienen un Nanobody de unión a albúmina (Alb-8, que también se denomina en el presente documento Alb-11) según el documento WO 06/122787 con el fin de proporcionar un aumento de la vida media. Los polipéptidos de la Figura 8 y las SEC ID N°: 826 a 837 están basadas en secuencias de aminoácidos de la invención humanizadas u optimizadas en la secuencia en forma de bloques de construcción. Basado en la divulgación adicional en el presente documento, el experto en la materia podrá proporcionar otros compuestos, construcciones y/o polipéptidos de la invención, basados en el mismo u otros bloques de construcción descritos en el presente documento, y/o que comprenden otra fracción, dominio de unión, unidad de unión o péptido para proporcionar un aumento de la vida media.

50 En otro aspecto, la invención se refiere a un poli(ácido nucleico) que codifica una secuencia de aminoácidos (o ISV) de la invención o un polipéptido de la invención como se define en las reivindicaciones. Tal ácido nucleico se denominará también en el presente documento "ácido nucleico de la invención" y puede estar, por ejemplo, en forma de una construcción genética, como se describe adicionalmente en el presente documento. En un aspecto preferido adicional, el aminoácido de la invención (o ISV) se considera un bloque de construcción.

La invención se refiere además a una composición que contiene o comprende al menos un polipéptido de la invención, y, opcionalmente, uno o más componentes adicionales de dichas composiciones conocidos *per se*, es decir, dependiendo del uso previsto de la composición. Dicho producto o composición puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica (como se describe en el presente documento), una composición veterinaria o un producto o composición para uso diagnóstico (como también se describe en el presente documento). Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de tales productos o composiciones resultarán evidentes a partir de la descripción adicional en el presente documento.

Un polipéptido de la invención, o una composición que comprende el mismo, puede usarse para modular cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, ya sea *in vitro* (p. ej., en un ensayo *in vitro* o celular) o *in vivo* (p. ej., en una sola célula o en un organismo multicelular, y, en particular, en un mamífero, y más concretamente en un ser humano, tal como en un ser humano que está en riesgo o experimenta enfermedades y trastornos de la invención relacionados con mecanismos inmunitarios).

También se describen procedimientos para modular IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, ya sea *in vitro* (p. ej., en un ensayo *in vitro* o celular) o *in vivo* (p. ej., en una sola célula o en un organismo multicelular, y, en particular, en un mamífero, y más concretamente en un ser humano, tal como en un ser humano que está en riesgo de padecer o padece enfermedades y trastornos de la invención relacionados con mecanismos inmunológicos), cuyo procedimiento comprende al menos el paso de poner en contacto IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con al menos una secuencia de aminoácidos (o ISV), Nanobody o polipéptido de la invención, o con una composición que comprende los mismos, en una manera y en una cantidad adecuada para modular IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con al menos una secuencia de aminoácido (o ISV), Nanobody o polipéptido de la invención.

La invención se refiere también a un polipéptido de la invención para usar en la preparación de una composición (tal como, sin limitación, una composición o preparación farmacéutica como se describe adicionalmente en el presente documento) para modular IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, ya sea *in vitro* (p. ej., en un ensayo *in vitro* o celular) o *in vivo* (p. ej., en una sola célula o en un organismo multicelular, y, en particular, en un mamífero, y más concretamente en un ser humano, tal como en un ser humano que está en riesgo o padece las enfermedades y trastornos de la invención relacionados con el mecanismo inmunológico).

En el contexto de la presente invención, “modulación” o “modular” significa, en general, reducir o inhibir la actividad, o aumentar, como alternativa, la actividad, de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, medida usando un adecuado ensayo *in vitro*, celular o *in vivo* (tal como los mencionados en el presente documento). En particular, “modulación” o “modular” puede significar reducir o inhibir la actividad, o aumentar, como alternativa, la actividad, de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, medidas usando un adecuado ensayo *in vitro*, celular o *in vivo* (tales como los mencionados en el presente documento), en al menos 1 %, preferiblemente al menos 5 %, tal como al menos 10 % o al menos 25 %, por ejemplo en al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 % o un 90 % o más, en comparación con la actividad de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, en el mismo ensayo bajo las mismas condiciones pero sin la presencia de la secuencia de aminoácidos, Nanobody o polipéptido de la invención.

Como será evidente para el experto, “modulación” también puede implicar efectuar un cambio (que puede ser un aumento o una disminución) en afinidad, avidez, especificidad y/o selectividad de cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, para una o más de sus dianas, ligandos o sustratos; y/o efectuar un cambio (que puede ser un aumento o una disminución) en la sensibilidad de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, para una o más condiciones en el medio o entorno en el que IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas están presentes (tales como pH, fuerza iónica, la presencia de cofactores, etc.), en comparación con las mismas condiciones pero sin la presencia de la secuencia de aminoácidos (o ISV), Nanobody o polipéptido de la invención. Como será evidente para el experto, esto puede determinarse de nuevo de cualquier manera adecuada y/o usando cualquier ensayo adecuado conocido *per se*, tal como los ensayos descritos en el presente documento o en la técnica anterior citada en el presente documento.

La “modulación” puede significar también efectuar un cambio (es decir, una actividad como un agonista o como un antagonista, respectivamente) con respecto a uno o más mecanismos biológicos o fisiológicos, efectos, respuestas, funciones, vías o actividades en las que IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas están involucradas (o en los que están implicados su sustrato o sustratos, ligando o ligandos o vía o vías, como su vía de señalización o vía metabólica y sus efectos biológicos o fisiológicos asociados). De nuevo, como será evidente para el experto, tal acción como agonista o antagonista puede determinarse de cualquier manera adecuada y/o usando cualquier ensayo adecuado (*in vitro* y habitualmente celular o en ensayo) conocido *per se*, tal como los ensayos descritos en el presente documento o en la técnica anterior citada en el presente documento. En particular, una acción como agonista o antagonista puede ser tal que una actividad biológica o fisiológica pretendida se incremente o disminuya, respectivamente, en al menos 1 %, preferiblemente al menos 5 %, tal como al menos 10 % o al menos 25 %, por ejemplo en al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, o un 90 % o más, en comparación con la actividad biológica o fisiológica en el mismo ensayo en las mismas condiciones pero sin la presencia de la secuencia de aminoácidos (o ISV), Nanobody o polipéptido de la invención.

La modulación puede implicar, por ejemplo, reducir o inhibir la unión de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con uno de sus sustratos o ligandos y/o competir con un ligando natural, sustrato para la unión a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. La modulación puede implicar también la activación de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas o el mecanismo o vía en la que está implicado. La modulación puede ser reversible o irreversible, pero para fines farmacéuticos y farmacológicos será generalmente reversible.

También se describen procedimientos para preparar o generar las secuencias de aminoácidos (o ISV), polipéptidos, ácidos nucleicos, células anfitrionas, productos y composiciones descritos en el presente documento. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de tales procedimientos resultarán evidentes a partir de la descripción adicional en el presente documento.

En general, estos procedimientos pueden comprender los pasos de:

- a) proporcionar un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos; y
- b) explorar dicho conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos para determinar las secuencias de aminoácidos que pueden unirse y/o tener afinidad por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas;

y

- c) aislar la secuencia o secuencias de aminoácidos que pueden unirse y/o tener afinidad por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.

En dicho procedimiento, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos puede ser cualquier adecuado conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos. Por ejemplo, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos puede ser un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de inmunoglobulina (como se describe en el presente documento), tal como un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de inmunoglobulina sin experimentación previa; un conjunto, colección o biblioteca sintética o semisintética de secuencias de inmunoglobulina; y/o un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de inmunoglobulina que se han sometido a maduración de la afinidad.

Además, en dicho procedimiento, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos puede ser un conjunto, colección o biblioteca de dominios variables de cadena pesada (tal como dominios  $V_H$  o dominios  $V_{HH}$ ) o de dominios variables de cadena ligera. Por ejemplo, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos puede ser un conjunto, colección o biblioteca de anticuerpos de dominio o anticuerpos de dominio único o ISV, o puede ser un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos que pueden funcionar como un anticuerpo de dominio o anticuerpo de dominio único o ISV.

En un aspecto preferido de este procedimiento, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos puede ser un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de inmunoglobulinas sin experimentación previa, por ejemplo, derivado de un mamífero que se ha inmunizado de forma adecuada con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o con un determinante antigénico adecuado basado en ellos o derivado de ellos, tal como una parte antigénica, fragmento, región, dominio, bucle u otro epítipo del mismo. En un aspecto particular, dicho determinante antigénico puede ser una parte extracelular, región, dominio, bucle u otro epítipo o epítipos extracelulares.

En los procedimientos anteriores, el conjunto, la colección o la biblioteca de secuencias de aminoácidos se pueden mostrar en un fago, fagémido, ribosoma o microorganismo adecuado (tal como levadura), para facilitar el cribado. Los procedimientos, técnicas y organismos anfitriones adecuados para visualizar y cribar (un conjunto, colección o biblioteca de) secuencias de aminoácidos resultarán evidentes para el experto en la técnica, por ejemplo, sobre la base de la divulgación adicional en el presente documento. También se hace referencia a la revisión de Hoogenboom en *Nature Biotechnology*, 23, 9, 1105-1116 (2005).

En otro aspecto, el procedimiento para generar secuencias de aminoácidos comprende al menos los pasos de:

- a) proporcionar una colección o muestra de células que expresan secuencias de aminoácidos;
- b) cribar dicha colección o muestra de células para células que expresan una secuencia de aminoácidos que puede unirse y/o tener afinidad por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas;

y

- c) bien (i) aislando dicha secuencia de aminoácidos; o (ii) aislando de dicha célula una secuencia de ácido nucleico que codifica dicha secuencia de aminoácidos, seguido de la expresión de dicha secuencia de aminoácidos.

Por ejemplo, cuando la secuencia de aminoácidos deseada es una secuencia de inmunoglobulina, la colección o muestra de células puede ser, por ejemplo, una colección o muestra de células B. Además, en este procedimiento, la muestra de células puede derivarse de un mamífero que se ha inmunizado de forma adecuada con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o con un determinante antigénico adecuado basado en ello o derivado de ello, tal como una parte antigénica, fragmento, región, dominio, bucle u otro epítipo de la misma. En un aspecto particular, dicho determinante antigénico puede ser una parte extracelular, región, dominio, bucle u otro epítipo o epítipos extracelulares.

El procedimiento anterior se puede realizar de cualquier manera adecuada, como será evidente para el experto. Se hace referencia, por ejemplo, a los documentos EP 0 542 810, WO 05/19824, WO 04/051268 y WO 04/106377. El cribado del paso b) se realiza preferiblemente usando una técnica de citometría de flujo tal como FACS. Para esto, se hace referencia, por ejemplo, a Lieby y col., Blood, Vol. 97, N°. 12, 3820 (2001).

En otro aspecto, el procedimiento para generar una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, puede comprender al menos los pasos de:

a) proporcionar un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifican secuencias de aminoácidos;

b) cribar dicho conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico para secuencias de ácido nucleico que codifican una secuencia de aminoácidos que puede unirse y/o tener afinidad por cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas;

y

c) aislar dicha secuencia de ácido nucleico, seguido por la expresión de dicha secuencia de aminoácidos.

En dicho procedimiento, conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifican secuencias de aminoácidos puede ser, por ejemplo, un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifican un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de inmunoglobulina sin experimentación previa; un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifica un conjunto, colección o biblioteca sintética o semisintética de secuencias de inmunoglobulina; y/o un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifican un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de inmunoglobulina que se han sometido a maduración de la afinidad.

Además, en dicho procedimiento, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico puede codificar un conjunto, colección o biblioteca de dominios variables de cadena pesada (tales como dominios  $V_H$  o dominios  $V_{HH}$ ) o de dominios variables de cadena ligera. Por ejemplo, el conjunto, la colección o la biblioteca de secuencias de ácido nucleico pueden codificar un conjunto, colección o biblioteca de anticuerpos de dominio o solo anticuerpos de dominio, o un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos que pueden funcionar como un anticuerpo de dominio o anticuerpo de dominio único.

En un aspecto preferido de este procedimiento, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico puede ser un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico sin experimentación previa, por ejemplo, derivado de un mamífero que se ha inmunizado de forma adecuada con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o con un determinante antigénico adecuado basado en o derivado de ellos, tal como una parte antigénica, fragmento, región, dominio, ciclo u otro epítipo del mismo. En un aspecto particular, dicho determinante antigénico puede ser una parte extracelular, región, dominio, bucle u otro epítipo o epítipos extracelulares.

El conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico puede codificar, por ejemplo, un conjunto, colección o biblioteca de dominios variables de cadena pesada o dominios variables de cadena ligera sin experimentación previa. En un aspecto específico, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de nucleótidos puede codificar un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de  $V_{HH}$ .

En los procedimientos anteriores, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de nucleótidos pueden visualizarse en un fago, fagémido, ribosoma o microorganismo adecuado (tal como levadura), tal como para facilitar el cribado. Los procedimientos, técnicas y organismos anfitriones adecuados para visualizar y cribar (un conjunto, colección o biblioteca de) secuencias de nucleótidos que codifican secuencias de aminoácidos resultarán evidentes para el experto en la técnica, por ejemplo, sobre la base de la divulgación adicional en el presente documento. También se hace referencia a la revisión de Hoogenboom en Nature Biotechnology, 23, 9, 1105-1116 (2005).

En otro aspecto, el procedimiento para generar una secuencia de aminoácidos dirigida contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, puede comprender al menos los pasos de:

a) proporcionar un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifican secuencias de aminoácidos;

b) cribar dicho conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico para secuencias de ácido nucleico que codifican una secuencia de aminoácidos que puede unirse y/o tener afinidad por cualquiera de la IL-17A,

5 IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que tiene bloqueos cruzados o bloqueo cruzado de un Nanobody de la invención, por ejemplo SEC ID N°: 623 a 693 (Tabla A-1), o un Nanobody humanizado de la invención, o un polipéptido o construcción de la invención; y

c) aislar dicha secuencia de ácido nucleico, seguido por la expresión de dicha secuencia de aminoácidos.

10 Las secuencias de aminoácidos se pueden obtener por los procedimientos anteriores, o, como alternativa, mediante un procedimiento que comprende uno de los procedimientos anteriores y además al menos los pasos de determinar la secuencia de nucleótidos o secuencia de aminoácidos de dicha secuencia de inmunoglobulina; y de expresar o sintetizar dicha secuencia de aminoácidos de una manera conocida *per se*, tal como por la expresión en una célula anfitriona u organismo anfitrión adecuado o por síntesis química.

15 Además, según los pasos anteriores, uno o más polipéptidos de la invención pueden ser humanizados de forma adecuada (o, como alternativa, camelizados); y/o la secuencia o secuencias de aminoácidos así obtenidas se pueden enlazar entre sí a cada una o a una o más secuencias de aminoácidos adecuadas (opcionalmente a través de uno o más enlazadores adecuados) para proporcionar un polipéptido de la invención. Además, una secuencia de ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos de la invención puede ser humanizada de forma adecuada (o, como alternativa, camelizada) y expresada de forma adecuada; y/o una o más secuencias de ácido nucleico que codifican una secuencia de aminoácidos de la invención pueden estar enlazadas a cada una o a una o más secuencias de ácido nucleico que codifican otras secuencias de aminoácidos adecuadas (opcionalmente a través de secuencias de nucleótidos que codifican uno o más enlazadores adecuados), después de lo cual la secuencia de nucleótidos así obtenida puede expresarse de forma adecuada para proporcionar un polipéptido de la invención.

25 La invención se refiere además a polipéptidos, poli(ácidos nucleicos) y composiciones según se reivindica. Los polipéptidos y composiciones pueden usarse para la prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Algunas aplicaciones y usos preferidos, pero no limitantes, resultarán evidentes a partir de la descripción adicional en el presente documento.

La invención se refiere también a los polipéptidos y composiciones como se reivindica para uso en terapia.

30 En particular, la invención se refiere también a los polipéptidos y las composiciones reivindicadas en el presente documento para su uso en la terapia de una enfermedad o trastorno que puede ser prevenido o tratado administrando a un sujeto que lo necesite (una cantidad farmacéuticamente eficaz de) un compuesto, o polipéptido como se describe en el presente documento.

35 Más concretamente, la invención se refiere a los polipéptidos y composiciones como se reivindica para uso en terapia de enfermedades y trastornos de la invención relacionados con el mecanismo inmunológico.

Otros aspectos, realizaciones, ventajas y aplicaciones de la invención resultarán también evidentes a partir de la descripción adicional en el presente documento, en el que la invención se describirá y analizará con más detalle con referencia a los Nanobodies de la invención y polipéptidos de la invención que comprenden los mismos, que forman algunos de los aspectos preferidos de la invención.

40 Como llegará a ser evidente a partir de la descripción adicional en el presente documento, los Nanobodies ofrecen generalmente ciertas ventajas (resumidas en el presente documento) en comparación con los "dAb" o anticuerpos de dominio similares (único) o secuencias de inmunoglobulina, cuyas ventajas se proporcionan también por los Nanobodies de la invención. Sin embargo, será evidente para el experto en la técnica que los aspectos más generales de lo que se enseña más adelante se pueden también aplicar (directa o análogamente) a otras secuencias de aminoácidos de la invención.

### Descripción detallada de la invención

En la presente descripción, ejemplos y reivindicaciones:

50 a) A menos que se indique o se defina lo contrario, todos los términos utilizados tienen su significado habitual en la técnica, que será evidente para el experto. Se hace referencia, por ejemplo, a los manuales estándar mencionados en el párrafo a) en la página 46 del documento WO 08/020079.

b) A menos que se indique lo contrario, los términos "secuencia de inmunoglobulina", "secuencia", "secuencia de nucleótidos" y "ácido nucleico" son como se describen en el párrafo b) en la página 46 del documento WO 08/020079.

c) A menos que se indique lo contrario, todos los procedimientos, pasos, técnicas y manipulaciones que no se

describen específicamente en detalle se pueden realizar y se han realizado de una manera conocida *per se*, como será evidente para el experto. Se hace referencia, por ejemplo, de nuevo a los manuales estándar y a la técnica general anterior mencionada en el presente documento y a las referencias adicionales citadas en el presente documento; así como, por ejemplo, a las siguientes revisiones Presta, Adv. Drug Deliv. Rev. 2006, 58 (5-6): 640-56; Levin y Weis, Mol. Biosyst. 2006, 2 (1): 49-57; Irving y col., J. Immunol. Methods, 2001, 248 (1-2), 31-45; Schmitz y col., Placenta, 2000, 21 Suppl. A, S106-12, Gonzales y col., Tumour Biol., 2005, 26 (1), 31-43, que describen técnicas para la ingeniería de proteínas, tales como la maduración de la afinidad y otras técnicas para mejorar la especificidad y otras propiedades deseadas de proteínas tales como las inmunoglobulinas.

d) Los restos de aminoácidos se indicarán según el código estándar de aminoácidos de tres letras o una letra. Se hace referencia a la Tabla A-2 en la página 48 de la solicitud internacional WO 08/020079 de Ablynx N.V titulada "*Amino acid sequences directed against IL-6R and polypeptides comprising the same for the treatment of diseases and disorders associated with IL-6 mediated signalling*".

e) Con el fin de comparar dos o más secuencias de nucleótidos, el porcentaje de "*identidad de secuencia*" entre una primera secuencia de nucleótidos y una segunda secuencia de nucleótidos puede calcularse o determinarse como se describe en el párrafo e) en la página 49 del documento WO 08/020079, tal como dividiendo [*el número de nucleótidos en la primera secuencia de nucleótidos que son idénticos a los nucleótidos en las posiciones correspondientes en la segunda secuencia de nucleótidos*] entre [*el número total de nucleótidos en la primera secuencia de nucleótidos*] y multiplicando el resultado por [100 %], en el que cada supresión, inserción, sustitución o adición de un nucleótido en la segunda secuencia de nucleótidos, en comparación con la primera secuencia de nucleótidos, se considera como una diferencia en un único nucleótido (posición); o usando un algoritmo informático o técnica adecuada, de nuevo como se describe en el párrafo e) en las páginas 49 del documento WO 08/020079.

f) Con el fin de comparar dos o más secuencias de aminoácidos, el porcentaje de "*identidad de secuencia*" entre una primera secuencia de aminoácidos y una segunda secuencia de aminoácidos (también denominada en el presente documento "*identidad de aminoácidos*") se puede calcular o determinar cómo se describe en el párrafo f) en las páginas 49 y 50 del documento WO 08/020079, tal como dividiendo [*el número de restos de aminoácidos en la primera secuencia de aminoácidos que son idénticos a los restos de aminoácidos en las posiciones correspondientes en la segunda secuencia de aminoácidos*] entre [*el número total de restos de aminoácidos en la primera secuencia de aminoácidos*] y multiplicando el resultado por [100 %], en el que cada supresión, inserción, sustitución o adición de un resto de aminoácido en la segunda secuencia de aminoácidos, en comparación con el primera secuencia de aminoácidos, se considera como una diferencia en un único resto de aminoácido (posición), es decir, como una "*diferencia de aminoácido*" como se define en el presente documento; o usando un algoritmo informático o técnica adecuada, de nuevo como se describe en el párrafo f) en las páginas 49 y 50 del documento WO 08/020079.

Además, para determinar el grado de identidad de secuencia entre dos secuencias de aminoácidos, el experto puede tener en cuenta las sustituciones de aminoácidos denominadas "conservativas", como se describe en la página 50 del documento WO 08/020079.

Cualquiera de las sustituciones de aminoácidos aplicadas a los polipéptidos descritos en el presente documento puede también basarse en el análisis de las frecuencias de variaciones de aminoácidos entre proteínas homólogas de diferentes especies desarrolladas por Schulz y col., Principles of Protein Structure, Springer-Verlag, 1978, en los análisis de potenciales de formación de estructuras desarrollados por Chou y Fasman, Biochemistry 13: 211, 1974 y Adv. Enzymol., 47: 45-149, 1978, y en el análisis de patrones de hidrofobicidad en proteínas desarrolladas por Eisenberg y col., Proc. Nad. Acad Sci. EE. UU. 81: 140-144, 1984; Kyte y Doolittle; J Molec. Biol. 157: 105-132, 1981, y Goldman y col., Ann. Rev. Biophys. Chem. 15: 321-353, 1986.

La información sobre la estructura primaria, secundaria y terciaria de los Nanobodies se da en la descripción en el presente documento y en la técnica general anterior citada anteriormente. Además, con este fin, la estructura cristalina de un dominio  $V_{HH}$  de una llama se da, por ejemplo, por Desmyter y col., Nature Structural Biology, vol. 3, 9, 803 (1996); Spinelli y col., Natural Structural Biology (1996); 3, 752-757; y Decanniere y col., Structure, vol. 7, 4, 361 (1999). Más información sobre algunos de los restos de aminoácidos que en los dominios  $V_H$  convencionales forman la interfaz  $V_H/V_L$  y las potenciales sustituciones de camelización en estas posiciones se pueden encontrar en la técnica anterior citada anteriormente.

g) Las secuencias de aminoácidos y las secuencias de ácidos nucleicos se dice que son "*exactamente iguales*" si tienen una identidad de secuencia del 100 % (como se define en el presente documento) en toda su longitud.

h) Cuando se comparan dos secuencias de aminoácidos, el término "*diferencia de aminoácidos*" se refiere a una inserción, supresión o sustitución de un único resto de aminoácido en una posición de la primera secuencia, en comparación con la segunda secuencia; entendiéndose que dos secuencias de aminoácidos pueden contener una, dos o más de tales diferencias de aminoácidos.

i) Cuando una secuencia de nucleótidos o una secuencia de aminoácidos se dice que “comprende” otra secuencia de nucleótidos o una secuencia de aminoácidos, respectivamente, o “consiste esencialmente en” otra secuencia de nucleótidos o secuencia de aminoácidos, este tiene el significado dado en el párrafo i) en las páginas 51-52 del documento WO 08/020079.

5 j) El término “en forma esencialmente aislada” tiene el significado que se le da en el párrafo j) en las páginas 52 y 53 del documento WO 08/020079.

k) Los términos “dominio” y “dominio de unión” tienen los significados dados en el párrafo k) en la página 53 del documento WO 08/020079.

10 l) Los términos “determinante antigénico” y “epítipo”, que también se pueden usar indistintamente en el presente documento, tienen los significados dados en el párrafo l) en la página 53 del documento WO 08/020079. Un epítipo en el contexto de la presente invención incluye cualquier péptido o determinante de derivado peptídico capaz de unirse específicamente a una secuencia de aminoácidos de la invención. Un epítipo puede comprender cualquier número adecuado de aminoácidos, en cualquier posición adecuada (con respecto a la secuencia lineal de IL17A y/o IL17F y/o IL17A/F), orientación (con respecto a IL17A plegada y/o IL17F y/o IL17A/F), o un fragmento de la misma, composición de aminoácidos (y en consecuencia, al menos en parte, carga). Por ello, por ejemplo, un epítipo puede estar compuesto de aproximadamente 3-10 aminoácidos, típicamente 3-8 aminoácidos, en una o más ubicaciones contiguas o no contiguas con respecto a la secuencia primaria de IL17A y/o IL17F y/o IL17A/F (por ejemplo, un epítipo puede consistir esencialmente en 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 restos de aminoácidos distribuidos en 1, 2, 3, 4 o 5 ubicaciones no contiguas en CD38). Como alternativa, por ejemplo, se puede considerar que un epítipo está definido por una región de aproximadamente 5-40 restos de aminoácidos contiguos (p. ej., aproximadamente 7-30 restos de aminoácidos, aproximadamente 5-20 restos de aminoácidos, o aproximadamente 3-15 restos de aminoácidos) en IL17A y/o IL17F y/o IL17A/F (solos o en combinación con una parte de un dominio CD38 adyacente). En algunos epítipos puede ocurrir que solo un resto de aminoácido o solo unos pocos restos de aminoácidos sean críticos para el reconocimiento de una CDR o varias CDR (y por lo tanto lo más importante para unirse a IL17A y/o IL17F y/o IL17A/F, para la afinidad y avidez del antígeno). Como tal, un epítipo se puede caracterizar sobre la base de uno o más de tales restos críticos, con el reconocimiento de que otros restos también pueden hacer una contribución menor al epítipo. En el caso de un epítipo definido por una región de aminoácidos, puede ser que uno o más aminoácidos en la región realicen solo una contribución menor o incluso una contribución insignificante a la unión del anticuerpo, de modo que el resto pueda estar sujeto a sustitución con un resto diferente apropiado sin dar como resultado una “pérdida” del epítipo en al menos algunas secuencias de aminoácidos de la invención específica para él.

25 m) Como se describe adicionalmente en el párrafo m) en la página 53 del documento WO 08/020079, una secuencia de aminoácidos (tal como un Nanobody, un anticuerpo, un polipéptido de la invención o, en general, una proteína o polipéptido o fragmento del mismo de unión a antígeno) que puede (específicamente) unirse, que tiene afinidad por y/o que tiene especificidad para un determinante antigénico específico, epítipo, antígeno o proteína (o por al menos una parte, fragmento o epítipo de la misma) se dice que está “contra” o “dirigido” contra dicho determinante antigénico, epítipo, antígeno o proteína.

30 n) El término “especificidad” tiene el significado que se le da en el párrafo n) en las páginas 53-56 del documento WO 08/020079; y como se menciona en el presente documento, se refiere al número de diferentes tipos de antígenos o determinantes antigénicos a los que se puede unir una molécula de unión a antígeno o una molécula (tal como un Nanobody o un polipéptido de la invención) de proteína de unión a antígeno particulares. Dichas propiedades de unión en el contexto de las secuencias de aminoácidos de la presente invención a veces se denominan “específicamente de unión” a lo largo del presente documento. Dondequiera que aparezca el término “específicamente de unión” en el presente documento denota propiedades vinculantes de una secuencia de aminoácidos de la presente invención, cuya unión a una diana presenta tal especificidad como se explica en este párrafo. La especificidad de una proteína de unión a antígeno puede determinarse basándose en la afinidad y/o avidez, como se describe en las páginas 53-56 del documento WO 08/020079, que también describe algunas técnicas preferidas para medir la unión entre una molécula de unión a antígeno (tal como un Nanobody o polipéptido de la invención) y el antígeno pertinente. Típicamente, las proteínas de unión a antígeno (tal como las secuencias de aminoácidos, Nanobodies y/o polipéptidos de la invención) se unirán a su antígeno con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro (es decir, con una constante de asociación ( $K_A$ ) de  $10^5$  a  $10^{12}$  litros/mol o más, y preferiblemente de  $10^7$  a  $10^{12}$  litros/mol o más, y más preferiblemente  $10^8$  a  $10^{12}$  litros/mol). Cualquier valor de  $K_D$  superior a  $10^4$  mol/litro (o cualquier valor de  $K_A$  menor que  $10^4$  M<sup>-1</sup>) litros/mol se considera generalmente que indica unión no específica. Preferiblemente, una secuencia de inmunoglobulina monovalente de la invención se unirá al antígeno deseado con una afinidad menor que 500 nM, preferiblemente menor que 200 nM, más preferiblemente menor que 10 nM, tal como menor que 500 pM. La unión específica de una proteína de unión a antígeno para un determinante antígeno o antigénico puede determinarse de cualquier manera adecuada conocida *per se*, que incluye, por ejemplo, análisis de Scatchard y/o ensayos de unión competitiva, tales como radioinmunoensayos (RIA), inmunoensayos enzimáticos (EIA) y ensayos de competición sándwich, y sus diferentes variantes conocidas *per se* en la técnica; así como las otras técnicas mencionadas en el presente documento. Como será evidente para el experto, y como se describe en las

páginas 53-56 del documento WO 08/020079, la constante de disociación puede ser la constante de disociación real o aparente. Los procedimientos para determinar la constante de disociación serán evidentes para el experto y, por ejemplo, incluyen las técnicas mencionadas en las páginas 53-56 del documento WO 08/020079.

o) La vida media de una secuencia de aminoácidos, compuesto o polipéptido de la invención se puede definir, en general, como se describe en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079 y como se menciona en dicho lugar se refiere al tiempo necesario para la concentración sérica de la secuencia de aminoácidos, el compuesto o polipéptido a reducir en un 50 %, *in vivo*, por ejemplo, debido a la degradación de la secuencia o compuesto y/o la eliminación o secuestro de la secuencia o compuesto por mecanismos naturales. La vida media *in vivo* de una secuencia de aminoácidos, compuesto o polipéptido de la invención puede determinarse de cualquier manera conocida *per se*, tal como por análisis farmacocinético. Las técnicas adecuadas serán evidentes para el experto en la técnica, y pueden ser, por ejemplo, en general, como se describe en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079. Como también se menciona en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079, la vida media puede expresarse usando parámetros tales como  $t_{1/2}$ -alfa,  $t_{1/2}$ -beta y el área bajo la curva (AUC). Se hace referencia, por ejemplo, a la Parte Experimental de más adelante, así como a los manuales estándar, tales como Kenneth, A y col.: *Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacist and Peters y col., A Handbook for Pharmacists y Peters y col., Pharmacokinete analysis: A Practical Approach* (1996). Se hace referencia también a "Pharmacokinetics", M Gibaldi y D Perron, publicado por Marcel Dekker, 2ª Rev. edición (1982). Los términos "aumento de la vida media" o "vida media aumentada" como también se definen en el párrafo o) en la página 57 del documento WO 08/020079 y, en particular, se refieren a un aumento en el  $t_{1/2}$ -beta, ya sea con o sin un aumento en el  $t_{1/2}$ -alfa y/o el AUC o ambos.

p) En el contexto de la presente invención, "modulación" o "modular" significa, en general, reducir o inhibir la actividad, o aumentar, como alternativa, la actividad, de una diana o antígeno, tal como se mide usando un adecuado ensayo *in vitro*, celular o *in vivo*. En particular, "modulación" o "modular" puede significar reducir o inhibir la actividad, o, como alternativa, aumentar, una actividad biológica (relevante o pretendida) de una diana o antígeno, medida usando un adecuado ensayo *in vitro*, celular o *in vivo* (que generalmente dependerá de la diana o antígeno implicado), por al menos 1 %, preferiblemente al menos 5 %, tal como al menos 10 % o al menos 25 %, por ejemplo por al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, o 90 % o más, en comparación con la actividad de la diana o antígeno en el mismo ensayo en iguales condiciones pero sin la presencia de la construcción de la invención.

Como será evidente para el experto, "modular" puede implicar también la realización de un cambio (que puede ser un aumento o una disminución) en la afinidad, avidéz, especificidad y/o selectividad de una diana o antígeno por uno o más de sus ligandos, socios de unión, socios para la asociación en una forma homomultimérica o heteromultimérica, o sustratos; y/o efectuar un cambio (que puede ser un aumento o una disminución) en la sensibilidad de la diana o antígeno para una o más condiciones en el medio o entorno en el que está presente la diana o el antígeno (como el pH, la fuerza iónica, la presencia de cofactores, etc.), comparado en las mismas condiciones, pero sin la presencia de la construcción de la invención. Como será evidente para el experto, esto puede determinarse de nuevo de cualquier manera adecuada y/o usando cualquier ensayo adecuado conocido *per se*, dependiendo de la diana o antígeno implicado.

"Modulación" puede significar también efectuar un cambio (es decir, una actividad como un agonista, como un antagonista o como un agonista inverso, respectivamente, dependiendo de la diana o antígeno y el efecto biológico o fisiológico deseado) con respecto a uno o más mecanismos biológicos o fisiológicos, efectos, respuestas, funciones, vías o actividades en las cuales la diana o antígeno (o en la que su sustrato o sustratos, ligando o ligandos o vía o vías están involucrados, como su vía de señalización o vía metabólica y sus efectos biológicos o fisiológicos asociados). De nuevo, como será evidente para el experto, tal acción como agonista o antagonista puede determinarse de cualquier manera adecuada y/o usando cualquier ensayo adecuado (ensayo *in vitro* y, habitualmente, celular o *in vivo*) conocido *per se*, dependiendo de la diana o antígeno implicado. En particular, una acción como agonista o antagonista puede ser tal que una actividad biológica o fisiológica pretendida aumente o disminuya, respectivamente, en al menos 1 %, preferiblemente al menos 5 %, tal como al menos 10 % o al menos 25 %, por ejemplo, por al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, o un 90 % o más, comparado con la actividad biológica o fisiológica en el mismo ensayo en las mismas condiciones pero sin la presencia de la construcción de la invención.

La modulación también puede implicar, por ejemplo, modulación alostérica de la diana o antígeno; y/o reducir o inhibir la unión de la diana o antígeno a uno de sus sustratos o ligandos y/o competir con un ligando natural, sustrato para unirse a la diana o antígeno. La modulación puede implicar también la activación de la diana o antígeno o el mecanismo o vía en la que está involucrada. La modulación también puede implicar, por ejemplo, efectuar un cambio con respecto al plegamiento o confirmación de la diana o antígeno, o con respecto a la capacidad de la diana o antígeno de plegarse, para cambiar su confirmación (por ejemplo, tras la unión de un ligando), para asociarse con otras (sub)unidades, o para desasociarse. La modulación puede implicar también, por ejemplo, efectuar un cambio en la capacidad de la diana o del antígeno para transportar otros compuestos o servir como un canal para otros compuestos (tales como iones).

La modulación puede ser reversible o irreversible, pero con fines farmacéuticos y farmacológicos será habitualmente de manera reversible.

q) Con respecto a una diana o antígeno, el término “sitio de interacción” en la diana o antígeno significa un sitio, epítipo, determinante antigénico, parte, dominio o extensión de restos de aminoácidos en la diana o antígeno que es un sitio para unirse a un ligando, receptor u otro socio de unión, un sitio catalítico, un sitio de escisión, un sitio de interacción alostérica, un sitio implicado en multimerización (tal como homomerización o heterodimerización) de la diana o antígeno; o cualquier otro sitio, epítipo, determinante antigénico, parte, dominio o tramo de restos de aminoácidos en la diana o antígeno que está implicado en una acción o mecanismo biológico de la diana o antígeno. Más generalmente, un “sitio de interacción” puede ser cualquier sitio, epítipo, determinante antigénico, parte, dominio o tramo de restos de aminoácidos en la diana o antígeno al que se puede unir una secuencia de aminoácidos o polipéptido de la invención de forma tal que la diana o el antígeno (y/o cualquier vía, interacción, señalización, mecanismo biológico o efecto biológico en el que está implicada la diana o el antígeno) se modula (como se define en el presente documento).

r) Se dice que una secuencia de aminoácidos o polipéptido es “específica para” una primera diana o antígeno comparado con una segunda diana o antígeno cuando se une al primer antígeno con una afinidad (como se describió anteriormente, y se expresa de forma adecuada como un valor de  $K_D$ , un valor  $K_A$ , velocidad de  $K_{off}$  y/o velocidad de  $K_{on}$ ) que es al menos 10 veces, tal como al menos 100 veces, y preferiblemente al menos a 1.000 veces, y hasta 10.000 veces o más mejor que la afinidad con la que dicha secuencia de aminoácidos o polipéptido se une a la segunda diana o polipéptido. Por ejemplo, el primer antígeno se puede unir a la diana o antígeno con un valor de  $K_D$  que es al menos 10 veces menor, tal como al menos 100 veces menor, y preferiblemente al menos 1.000 veces menor, como 10.000 veces menor o incluso menos que eso, que el  $K_D$  con el que dicha secuencia de aminoácidos o polipéptido se une a la segunda diana o polipéptido. Preferiblemente, cuando una secuencia de aminoácidos o polipéptido es “específica para” una primera diana o antígeno comparado con una segunda diana o antígeno, es dirigido contra (como se define en el presente documento) dicha primera diana o antígeno, pero no dirigido contra dicha segunda diana o antígeno.

s) Los términos “bloquear en cruz”, “bloqueado en cruz” y “bloqueo cruzado” que se usan indistintamente en el presente documento significan la capacidad de una secuencia de aminoácidos u otros agentes de unión (tales como un Nanobody, polipéptido o compuesto o construcción de la invención) para interferir con la unión de otras secuencias de aminoácidos o agentes de unión de la invención con una diana dada. La extensión a la que una secuencia de aminoácidos u otros agentes de unión de la invención es capaz de interferir con la unión de otro con la diana, y, por lo tanto, si puede decirse que bloquea en cruz según la invención, se puede determinar usando ensayos de unión de competición. Un ensayo de bloqueo cruzado cuantitativo particularmente adecuado utiliza una máquina Biacore que puede medir la extensión de las interacciones utilizando la tecnología de resonancia de plasmones superficiales. Otro ensayo de bloqueo cruzado cuantitativo adecuado utiliza un enfoque basado en ELISA para medir la competición entre secuencias de aminoácidos u otros agentes de unión en términos de su unión a la diana.

Lo siguiente describe, en general, un ensayo Biacore adecuado para determinar si una secuencia de aminoácidos u otro agente de unión bloquea en cruz o es capaz de bloqueo en cruz según la invención. Se comprenderá que el ensayo se puede usar con cualquiera de las secuencias de aminoácidos u otros agentes de unión descritos en el presente documento. La máquina Biacore (por ejemplo, la Biacore 3000) se opera en línea con las recomendaciones del fabricante. Por ello, en un ensayo de bloqueo cruzado, la proteína diana se acopla a un chip CM5 Biacore usando la química de acoplamiento de amina estándar para generar una superficie que se recubre con la diana. Por lo general, 200-800 unidades de resonancia de la diana se acoplarían al chip (una cantidad que proporciona niveles de unión fácilmente medibles pero que es fácilmente saturable por las concentraciones de reactivo de prueba que se utilizan). Dos secuencias de aminoácidos de prueba (denominadas A\* y B\*) para evaluar su capacidad para bloquear en cruz entre sí se mezclan a una relación molar de uno a uno de los sitios de unión en un tampón adecuado para crear la mezcla de prueba. Cuando se calculan las concentraciones en una base de sitio de unión, se supone que el peso molecular de una secuencia de aminoácidos es el peso molecular total de la secuencia de aminoácidos dividido por el número de sitios de unión a la diana en esa secuencia de aminoácidos. La concentración de cada secuencia de aminoácidos en la mezcla de prueba debe ser lo suficientemente alta para saturar fácilmente los sitios de unión para esa secuencia de aminoácidos en las moléculas diana capturadas en el chip Biacore. Las secuencias de aminoácidos en la mezcla están en la misma concentración molar (en una base de unión) y esa concentración estaría típicamente entre 1,00 y 1,5 micromolar (sobre una base de un sitio de unión). También se preparan soluciones separadas que contienen solo A\* y solo B\*. A\* y B\* en estas soluciones deben estar en el mismo tampón y a la misma concentración que en la mezcla de prueba. La mezcla de prueba se pasa sobre el chip Biacore revestido con la diana y se registra la cantidad total de unión. El chip se trata después de que se eliminen las secuencias de aminoácidos unidas sin dañar la diana unida al chip. Típicamente, esto se hace tratando el chip con 30 mM de HCl durante 60 segundos. La solución de A\* solo se pasa luego sobre la superficie revestida de la diana y se registra la cantidad de unión. El chip se trata de nuevo para eliminar todas las secuencias de aminoácidos unidas sin dañar la diana unida al chip. La solución de B\* solo se pasa luego sobre la superficie revestida de la diana y se registra la cantidad de unión. La unión teórica máxima de la mezcla de A\* y B\* se calcula a continuación, y es la suma de la unión de cada secuencia de aminoácidos cuando se

pasa sobre la superficie de la diana solo. Si la unión registrada real de la mezcla es menor que este máximo teórico, entonces las dos secuencias de aminoácidos se bloquean entre sí. Por ello, en general, una secuencia de aminoácidos de bloqueo cruzado u otro agente de unión según la invención es aquella que se unirá a la diana en el anterior ensayo Biacore de bloqueo cruzado de manera que, durante el ensayo y en presencia de una segunda secuencia de aminoácidos u otro agente de unión de la invención, la unión registrada está entre 80 % y 0,1 % (p. ej., 80 % a 4 %) de la unión teórica máxima, específicamente entre 75 % y 0,1 % (p. ej., 75 % a 4 %) de la unión teórica máxima, y más específicamente entre 70 % y 0,1 % (p. ej., 70 % a 4 %) de unión teórica máxima (como se acaba de definir anteriormente) de las dos secuencias de aminoácidos o agentes de unión en combinación. El ensayo Biacore descrito anteriormente es un ensayo primario utilizado para determinar si las secuencias de aminoácidos u otros agentes de unión se bloquean en cruz entre sí según la invención. En raras ocasiones, determinadas secuencias de aminoácidos u otros agentes de unión pueden no unirse a la diana acoplada mediante química de amina a un chip Biacore CM5 (esto ocurre habitualmente cuando el sitio de unión pertinente en la diana se enmascara o destruye mediante el acoplamiento al chip). En tales casos, el bloqueo cruzado se puede determinar utilizando una versión etiquetada de la diana, por ejemplo, una versión N-terminal etiquetada con His. En este formato particular, una secuencia de aminoácidos anti-His se acoplaría al chip Biacore y luego la diana etiquetada con His sería pasada sobre la superficie del chip y sería capturada por la secuencia de aminoácidos anti-His. El análisis de bloqueo cruzado se llevaría a cabo esencialmente como se describió anteriormente, excepto que después de cada ciclo de regeneración de chip, la nueva diana etiquetada con His se cargaría de nuevo en la superficie recubierta con la secuencia de aminoácidos anti-His. Además del ejemplo dado usando la diana N-terminal etiquetada con His, la diana C-terminal etiquetada con His podría usarse como alternativa. Además, otras diversas etiquetas y combinaciones de proteínas de unión a la etiqueta que son conocidas en la técnica podrían usarse para dicho análisis de bloqueo cruzado (p. ej., etiqueta HA con anticuerpos anti-HA, etiqueta FLAG con anticuerpos anti-FLAG, etiqueta de biotina con estreptavidina).

Lo siguiente describe, en general, un ensayo ELISA para determinar si una secuencia de aminoácidos u otro agente de unión dirigido contra una diana bloquea en cruz o es capaz de bloqueo cruzado como se define en el presente documento. Se comprenderá que el ensayo puede usarse con cualquiera de las secuencias de aminoácidos (u otros agentes de unión tales como polipéptidos de la invención) descritos en el presente documento. El principio general del ensayo es tener una secuencia de aminoácidos o agente de unión que está dirigida contra la diana revestido sobre los pocillos de una placa de ELISA. Se agrega en solución una cantidad en exceso de una segunda secuencia de aminoácidos anti-diana potencialmente de bloqueo cruzado (es decir, no unida a la placa de ELISA). Luego se agrega una cantidad limitada de la diana a los pozos. La secuencia de aminoácidos recubierta y la secuencia de aminoácidos en solución compiten por la unión del número limitado de moléculas diana. La placa se lava para eliminar el exceso de diana que no se ha unido a la secuencia de aminoácidos revestida y también para eliminar la segunda secuencia de aminoácidos en fase de solución, así como cualquier complejo formado entre la segunda secuencia de aminoácidos de fase de solución y la diana. La cantidad de diana unida se mide luego usando un reactivo que es apropiado para detectar la diana. Una secuencia de aminoácidos en solución que es capaz de bloquear transversalmente la secuencia de aminoácidos recubierta podrá causar una disminución en el número de moléculas diana que la secuencia de aminoácidos recubierta puede unir en relación con el número de moléculas diana que la secuencia de aminoácidos recubierta puede unir en ausencia de la segunda secuencia de aminoácidos en fase de solución. En el caso de que la primera secuencia de aminoácidos, p. ej., un Ab-X, se elija para ser la secuencia de aminoácidos inmovilizada, se recubre sobre los pocillos de la placa de ELISA, después de lo cual las placas se bloquean con una solución de bloqueo adecuada para minimizar la unión no específica de los reactivos que se añaden posteriormente. Luego se agrega una cantidad en exceso de la segunda secuencia de aminoácidos, es decir Ab-Y, a la placa de ELISA de modo que los moles de sitios de unión a diana Ab-Y por pocillo sean al menos 10 veces mayores que los moles de sitios de unión a diana Ab-X que fueron utilizados, por pocillo, durante el recubrimiento de la placa de ELISA. Entonces se agrega la diana de modo que los moles de diana añadidos por pocillo sean al menos 25 veces más bajos que los moles de los sitios de unión a diana Ab-X que se usaron para recubrir cada pocillo. Después de un período de incubación adecuado, la placa de ELISA se lava y se agrega un reactivo para detectar la diana para medir la cantidad de diana específicamente unida por la secuencia de aminoácidos anti-diana recubierta (en este caso Ab-X). La señal de fondo para el ensayo se define como la señal obtenida en los pocillos con la secuencia de aminoácidos recubierta (en este caso Ab-X), segunda secuencia de aminoácidos en la fase de solución (en este caso Ab-Y), solo tampón diana (es decir, sin diana) y reactivos de detección de la diana. La señal de control positiva para el ensayo se define como la señal obtenida en pocillos con la secuencia de aminoácidos recubierta (en este caso Ab-X), segunda secuencia de aminoácidos en fase de solución solo tampón (es decir, sin segunda secuencia de aminoácidos en solución), diana y reactivos de detección de diana. El ensayo de ELISA puede realizarse de tal manera que tenga la señal de control positiva que sea al menos 6 veces la señal de fondo. Para evitar cualquier artefacto (p. ej., afinidades significativamente diferentes entre Ab-X y Ab-Y para la diana) que resulta de la elección de qué secuencia de aminoácidos usar como secuencia de aminoácidos de recubrimiento y cuál usar como la segunda (competidora) secuencia de aminoácidos, el ensayo de bloqueo cruzado se puede ejecutar en dos formatos: 1) el formato 1 es donde Ab-X es la secuencia de aminoácidos que se recubre sobre la placa de ELISA y Ab-Y es la secuencia de aminoácidos competidora que está en solución y 2) el formato 2 es donde Ab-Y es la secuencia de aminoácidos que se recubre sobre la placa de ELISA y Ab-X es la secuencia de aminoácidos competidora que está en solución. Las Ab-X y Ab-Y se definen como bloqueo cruzado si, ya sea en el formato 1 o en el formato 2, la

secuencia de aminoácidos anti-diana en la fase de solución puede causar una reducción de entre 60 % y 100 %, específicamente entre el 70 % y el 100 %, y más específicamente entre el 80 % y el 100 %, de la señal de detección de diana (es decir, la cantidad de diana unida por la secuencia de aminoácidos revestida) en comparación con la señal de detección diana obtenida en ausencia de la secuencia de aminoácidos anti-diana en fase de solución (es decir, los pocillos de control positivo).

t) Se dice que una secuencia de aminoácidos es de “*reacción cruzada*” para dos antígenos diferentes o determinantes antigénicos (tales como seroalbúmina de dos especies diferentes de mamíferos, tales como seroalbúmina humana y seroalbúmina de *Cynomolgus*) si es específico para (como se define en el presente documento) estos dos antígenos diferentes o determinantes antigénicos.

u) Por unión que es “*esencialmente independiente del pH*” se entiende, en general, en el presente documento, que la constante de asociación ( $K_A$ ) de la secuencia de aminoácidos con respecto a la seroproteína (tal como seroalbúmina) al valor o valores de pH que se producen en una célula de un cuerpo animal o humano (como se describe adicionalmente en el presente documento) es al menos 5 %, tal como al menos 10 %, preferiblemente al menos 25 %, más preferiblemente al menos 50 %, incluso más preferiblemente al menos 60 %, tal como incluso más preferiblemente al menos 70 %, tal como al menos 80 % o 90 % o más (o incluso más de 100 %, tal como más del 110 %, más del 120 % o incluso el 130 % o más, o incluso más de 150 %, o incluso más de 200 %) de la constante de asociación ( $K_A$ ) de la secuencia de aminoácidos con respecto a la misma seroproteína al valor o valores de pH que se producen fuera de dicha célula. Como alternativa, por unión que es “*esencialmente independiente del pH*” se entiende, en general, en el presente documento que la velocidad  $k_{off}$  (medida por Biacore) de la secuencia de aminoácido con respecto a la seroproteína (tal como seroalbúmina) al valor o valores de pH) que ocurren en una célula de un cuerpo animal o humano (como, p. ej., se describe adicionalmente en el presente documento, p. ej., pH aproximadamente 5,5, p. ej., 5,3 a 5,7) es al menos 5 %, tal como al menos 10 %, preferiblemente al menos 25 %, más preferiblemente al menos 50 %, incluso más preferiblemente al menos 60 %, tal como incluso más preferiblemente al menos 70 %, tal como al menos 80 % o 90 % o más (o incluso más de 100 %, tal como más del 110 %, más de 120 % o incluso 130 % o más, o incluso más del 150 %, o incluso más del 200 %) de la velocidad  $k_{off}$  de la secuencia de aminoácidos con respecto a la misma seroproteína al valor o valores de pH que se producen fuera de dicha célula, p. ej., pH 7,2 a 7,4. Por “*valor (es) del pH que se produce en una célula de un cuerpo animal o humano*” se entiende el valor o valores de pH que se pueden producir dentro de una célula y, en particular, dentro de una célula que está implicada en el reciclaje de la seroproteína. En particular, por “*valor o valores del pH que se producen en una célula de un cuerpo animal o humano*” significa valor o valores de pH que se pueden producir dentro de un compartimento (sub)celular o vesícula que está involucrado en el reciclado de la seroproteína (p. ej., como resultado de pinocitosis, endocitosis, transcitosis, exocitosis y fagocitosis o un mecanismo similar de captación o internalización en dicha célula), tal como un endosoma, lisosoma o pinosoma.

v) Como se describe adicionalmente en el presente documento, el número total de restos de aminoácidos en un Nanobody puede estar en la región de 110-120, es preferiblemente de 112-115, y lo más preferiblemente es de 113. Debe señalarse, sin embargo, que las partes, fragmentos, análogos o derivados (como se describe adicionalmente en el presente documento) de un Nanobody no están particularmente limitados a su longitud y/o tamaño, siempre que tales partes, fragmentos, análogos o derivados cumplan con los requisitos adicionales descritos en el presente documento y sean también preferiblemente adecuados para los fines descritos en el presente documento;

w) Como se describe adicionalmente en el párrafo q) en las páginas 58 y 59 del documento WO 08/020079, los restos de aminoácidos de un Nanobody se numeran según la numeración general para dominios  $V_H$  dada por Kabat y col. (“Sequence of proteins of immunological interest”, US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, Publication No. 91), tal como se aplica a los dominios  $V_{HH}$  de Camelids en el artículo de Riechmann y Muyldermans, J. Immunol. Methods, 23 de junio de 2000; 240 (1-2): 185-195 (véase, por ejemplo, la Figura 2 de esta publicación), y en consecuencia FR1 de un Nanobody comprende los restos de aminoácidos en las posiciones 1-30, CDR1 de un Nanobody comprende los restos de aminoácidos en las posiciones 31-35, FR2 de un Nanobody comprende los aminoácidos en las posiciones 36-49, CDR2 de un Nanobody comprende los restos de aminoácido en las posiciones 50-65, FR3 de un Nanobody comprende los restos de aminoácidos en las posiciones 66-94, CDR3 de un Nanobody comprende los restos de aminoácidos en las posiciones 95-102 y FR4 de un Nanobody comprenden los restos de aminoácidos en las posiciones 103-113.

x) Las Figuras, el Listado de Secuencias y la Parte/Ejemplos Experimentales solo se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y no deben interpretarse ni ser interpretados de limitar el alcance de la invención y/o las reivindicaciones adjuntas de ninguna manera, a menos que explícitamente indicado de otra manera en el presente documento.

Para una descripción general de anticuerpos de cadena pesada y los dominios variables de los mismos, se hace referencia, entre otros, a la técnica anterior citada en el presente documento, así como a la técnica anterior mencionada en la página 59 del documento WO 08/020079 y a la lista de referencias mencionadas en las páginas 41-43 de la solicitud internacional WO 06/040153.

Según la terminología utilizada en la técnica (véanse las referencias anteriores), los dominios variables presentes en anticuerpos de cadena pesada que se producen de forma natural también se denominarán “dominios  $V_{HH}$ ”, para distinguirlos de los dominios variables de cadena pesada que están presentes en los anticuerpos convencionales de 4 cadenas (que se denominarán a continuación “dominios  $V_H$ ”) y de los dominios variables de cadena ligera que están presentes en anticuerpos de 4 cadenas convencionales (que se denominarán “dominios  $V_L$ ” en lo sucesivo).

Como se menciona en la técnica anterior mencionada anteriormente, los dominios  $V_{HH}$  tienen diversas características estructurales y propiedades funcionales únicas que hacen que los dominios  $V_{HH}$  aislados (así como también los Nanobodies basados en ellos, que comparten estas características estructurales y propiedades funcionales con los dominios  $V_{HH}$  que se producen de forma natural) y proteínas que contienen los mismos altamente ventajosos para uso como dominios o proteínas funcionales de unión a antígeno. En particular, y sin estar limitados a ello, los dominios  $V_{HH}$  (que han sido “diseñados” por naturaleza a unirse de forma funcional a un antígeno sin la presencia de, y sin ninguna interacción con, un dominio variable de cadena ligera) y los Nanobodies pueden funcionar como una sola, relativamente pequeña, unidad, dominio o proteína estructural funcional de unión a antígeno. Esto distingue los dominios  $V_{HH}$  de los dominios  $V_H$  y  $V_L$  de los anticuerpos convencionales de 4 cadenas, que por sí solos no son adecuados, en general, para la aplicación práctica como proteínas o dominios únicos de unión a antígeno, pero deben combinarse de una forma u otra para proporcionar un unidad funcional de unión a antígeno (como, por ejemplo, en fragmentos de anticuerpos convencionales tales como Fragmentos FAB; en fragmentos de ScFv, que consisten en un dominio  $V_H$  enlazado de forma covalente a un dominio  $V_L$ ).

Debido a estas propiedades únicas, el uso de dominios  $V_{HH}$  y Nanobodies como proteínas de unión a antígeno únicas o como dominios (es decir, como parte de una proteína o polipéptido mayor) de unión a antígeno ofrece una serie de ventajas significativas sobre el uso de dominios  $V_H$  y  $V_L$  convencionales, fragmentos de scFv o de anticuerpos convencionales (tales como fragmentos Fab o  $F(ab')_2$ , incluidas las ventajas que se enumeran en las páginas 60 y 61 del documento WO 08/020079.

En un aspecto específico y preferido, la invención proporciona polipéptidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, como se define en las reivindicaciones, y, en particular, Nanobodies contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de un animal de sangre caliente, y más concretamente Nanobodies contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de un mamífero, y especialmente Nanobodies contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F humanas, incluidas las combinaciones de éstas; así como proteínas y/o polipéptidos que comprenden al menos uno de dichos Nanobodies.

En particular, la invención proporciona polipéptidos que comprenden Nanobodies contra cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, como se define en las reivindicaciones, que tienen propiedades terapéuticas y/o farmacológicas mejoradas y/u otras propiedades ventajosas (como, por ejemplo, una mayor facilidad de preparación y/o costos reducidos de los productos), en comparación con anticuerpos convencionales contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o fragmentos de las mismas, en comparación con construcciones que podrían basarse en dichos anticuerpos convencionales o fragmentos de anticuerpos (tales como fragmentos Fab', fragmentos  $F(ab')_2$ , construcciones de ScFv, “diacuerpos” y otras construcciones multiespecíficas (véase, por ejemplo, la revisión de Holliger y Hudson, Nat Biotechnol. Sept. de 2005; 23 (9): 1126-36)), y también comparadas con los llamados anticuerpos “dAb” o de dominio similar (único) que pueden derivarse de dominios variables de anticuerpos convencionales. Estas propiedades mejoradas y ventajosas resultarán evidentes de la descripción adicional en el presente documento y, por ejemplo, incluyen, sin limitación, una o más de:

- afinidad y/o avidéz aumentadas por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, ya sea en un formato monovalente, en un formato multivalente (p. ej., en un formato bivalente) y/o en un formato multiespecífico (p. ej., uno de los formatos multiespecíficos que se describen en lo sucesivo);
- mejor adecuación para el formateo en un formato multivalente (p. ej., en un formato bivalente);
- mejor adecuación para el formateo en un formato multiespecífico (p. ej., uno de los formatos multiespecíficos descritos a continuación);
- mejores adecuación o susceptibilidad para sustituciones “humanizantes” (como se define en el presente documento);
- menos inmunogenicidad, ya sea en formato monovalente, en un formato multivalente (para ejemplo en un formato bivalente) y/o en un formato multiespecífico (por ejemplo, uno de los formatos multiespecíficos que se describen en lo sucesivo);
- estabilidad aumentada, ya sea en un formato monovalente, en un formato multivalente (por ejemplo, en un formato bivalente) y/o en un formato multiespecífico (por ejemplo, uno de los formatos multiespecíficos que se describen en lo sucesivo);

– especificidad aumentada hacia cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, ya sea en un formato monovalente, en un formato multivalente (por ejemplo, en un formato bivalente) y/o en un formato multiespecífico (por ejemplo, uno de los formatos multiespecíficos que se describen en lo sucesivo);

5 – reactividad cruzada disminuida o aumentada, cuando se desee, con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de diferentes especies;

y/o

10 – una o más propiedades mejoradas deseables para uso farmacéutico (incluidos el uso profiláctico y/o el uso terapéutico) y/o para uso diagnóstico (incluido, pero no limitado a, el uso con fines de formación de imágenes), ya sea en formato monovalente, en formato multivalente (por ejemplo, en un formato bivalente) y/o en un formato multiespecífico (por ejemplo, uno de los formatos multiespecíficos que se describen en lo sucesivo).

15 Como se describe, en general, en el presente documento, para polipéptidos de la invención, los Nanobodies de la invención están preferiblemente en forma esencialmente aislada (como se define en el presente documento), o forman parte de una proteína o polipéptido de la invención (como se define en el presente documento), que puede comprender o consistir esencialmente en uno o más Nanobodies de la invención y que pueden opcionalmente comprender adicionalmente una o más secuencias de aminoácidos adicionales (todas opcionalmente enlazadas a través de uno o más enlazadores adecuados). Por ejemplo, y sin limitación, las una o más secuencias de aminoácidos (o ISV) de la invención se pueden usar como una unidad de unión en tal proteína o polipéptido, que puede contener opcionalmente una o más secuencias de aminoácidos (o ISV) adicionales. que puede servir como  
20 una unidad de unión (es decir, contra una o más dianas distintas de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas), para proporcionar un polipéptido monovalente, multivalente o multiespecífico de la invención, respectivamente, todo según se describe en el presente documento. En particular, dicha proteína o polipéptido puede comprender o consistir esencialmente en uno o más Nanobodies (o ISV) de la invención y opcionalmente uno o más (distintos) Nanobodies (ISV), es decir dirigidos contra dianas distintas de cualquiera de las  
25 IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, todas opcionalmente enlazadas a través de uno o más enlazadores adecuados, para proporcionar una construcción de Nanobody monovalente, multivalente o multiespecífica, respectivamente, según se describe adicionalmente en el presente documento. Dichas proteínas o polipéptidos pueden también estar en forma esencialmente aislada (según se define en el presente documento).

30 En un Nanobody (o ISV) utilizado en la invención, el sitio de unión para la unión contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, está formado preferiblemente por las secuencias de CDR. Opcionalmente, un Nanobody (o ISV) de la invención puede contener también, y además de al menos un sitio de unión para unirse contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, uno o más sitios de unión adicionales para la unión contra otros antígenos, proteínas o dianas. Para los procedimientos y las posiciones para la introducción de dichos segundos sitios de unión, se hace referencia, por ejemplo, a Keck y  
35 Huston, *Biophysical Journal*, 71, octubre de 1996, 2002-2011; EP 0 640 130; y WO 06/07260.

40 Como se describe en general en el presente documento para los polipéptidos de la invención, cuando un polipéptido de la invención que comprende un Nanobody (o ISV) está destinado para su administración a un sujeto (por ejemplo, con fines terapéuticos y/o de diagnóstico como se describe en el presente documento), está dirigido preferiblemente contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F humanas, incluidas las combinaciones de éstas; mientras que para fines veterinarios, está dirigido preferiblemente contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de la especie a tratar. Además, como con las secuencias de aminoácidos de la invención, un Nanobody (o ISV) de la invención puede tener o no reactividad cruzada (es decir, dirigido contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de dos o más especies de mamíferos, tal como contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F humana, incluidas las combinaciones de éstas, y cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, de al menos una de las especies de mamíferos mencionadas en el presente documento).

50 También, de nuevo como se describe en general en el presente documento para los polipéptidos de la invención, los Nanobodies (o ISV) utilizados en la invención pueden ser dirigidos en general contra cualquier determinante, epítipo, parte, dominio, subunidad o confirmación antigénica (cuando proceda) de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Sin embargo, en general se supone y se prefiere que los Nanobodies (o ISV) de la invención (y polipéptidos que comprenden lo mismo) se dirijan contra los epítipos de la invención tal como se describe en el presente documento.

55 Como ya se ha descrito en el presente documento, la secuencia y la estructura de aminoácidos de un Nanobody (o ISV) puede considerarse, sin no obstante estar limitadas a ello, que están comprendidas de cuatro regiones de entramado o "FR" (o algunas veces también denominadas "FW"), que se denominan en la técnica y en el presente documento "Región de Entramado 1" o "FR1"; "Región de Entramado 2" o "FR2"; "Región de Entramado 3" o "FR3"; y "Región de Entramado 4" o "FR4", respectivamente; cuyas regiones de entramado están interrumpidas por tres regiones determinantes complementarias o "CDR", que se denominan en la técnica "Región determinante de la complementariedad 1" o "CDR1"; "Región determinante de la complementariedad 2" o "CDR2"; y "Región

determinante de la complementariedad 3" o "CDR3", respectivamente. Algunas secuencias de entramado preferidas y CDR (y combinaciones de éstas) que están presentes en los Nanobodies (o ISV) de la invención son como se describe en el presente documento. Se pueden obtener otras secuencias de CDR adecuadas mediante los procedimientos descritos en el presente documento.

5 Según un aspecto de la invención, no limitante pero preferido (las secuencias de CDR presente en) los Nanobodies (o ISV) utilizados en la invención son tales que:

- los Nanobodies (o ISV) pueden unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro (es decir, con una constante de asociación ( $K_A$ ) de  $10^5$  a  $10^{12}$  litros/mol o más, y preferiblemente de  $10^7$  a  $10^{12}$  litros/mol o más, y más preferiblemente de  $10^8$  a  $10^{12}$  litros/mol);

y/o tal que:

- los Nanobodies (o ISV) pueden unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de  $k_{on}$  de entre  $10^2 M^{-1} s^{-1}$  y aproximadamente  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , tal como entre  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ ;

y/o tal que:

- los Nanobodies (o ISV) pueden unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de  $k_{off}$  entre  $1 s^{-1}$  ( $t_{1/2} = 0,69 s$ ) y  $10^{-6} s^{-1}$  (proporcionando un complejo casi irreversible con un  $t_{1/2}$  de múltiples días), preferiblemente entre  $10^{-2} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , tal como entre  $10^{-4} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ .

Preferiblemente, los Nanobodies (las secuencias de CDR presentes en los mismos) (o ISV) utilizados en la invención son tales que: un Nanobody monovalente (o ISV) de la invención (o un polipéptido que contiene solo un Nanobody (o ISV) de la invención) es preferiblemente tal que se unirá a cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad menor que 500 nM, preferiblemente menor que 200 nM, más preferiblemente menor que 10 nM, tal como menos de 500 pM.

La afinidad del Nanobody (o ISV) utilizado en la invención contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, puede determinarse de una manera conocida *per se*, por ejemplo, usando las técnicas generales para medir  $K_D$ ,  $K_A$ ,  $k_{off}$  o  $k_{on}$  mencionados en el presente documento, así como algunos de los ensayos específicos descritos en el presente documento.

Algunos valores  $CI_{50}$  preferidos para la unión de los Nanobodies (o ISV) de la invención (y de polipéptidos que los comprenden) a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, resultarán evidentes a partir del descripción adicional y ejemplos en el presente documento.

En un aspecto preferido, pero no limitante, la invención usa un Nanobody (o ISV) (como se define en el presente documento) contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, que consiste en 4 regiones de entramado (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente), en las que:

- CDR1 se elige del grupo que consiste en:

- a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

y/o

- CDR2 se elige del grupo que consiste en:

- d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

y/o

– CDR3 se elige del grupo que consiste en:

g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

5 h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos uno de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

o cualquier fragmento adecuado de una secuencia de aminoácidos de este tipo.

10 En particular, según este aspecto preferido, pero no limitante, la invención usa un Nanobody (o ISV) (como se define en el presente documento) contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, que consta de 4 regiones de entramado (FR1 a FR4 respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3 respectivamente), en las que:

– CDR1 se elige del grupo que consiste en:

a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

15 b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

y

20 – CDR2 se elige del grupo que consiste en:

d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

25 f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

y

– CDR3 se elige del grupo que consiste en:

g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

30 h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos uno de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

o cualquier fragmento adecuado de una secuencia de aminoácidos de este tipo.

35 Como se menciona en general en el presente documento para los polipéptidos de la invención, cuando un Nanobody (o ISV) utilizado en la invención contiene una o más secuencias de CDR1 según b) y/o c):

i) cualquier sustitución de aminoácidos en una CDR de este tipo según b) y/o c) es preferiblemente, y en comparación con la CDR correspondiente según a), una sustitución de aminoácidos conservativa (como se define en el presente documento);

y/o

40 ii) la CDR según b) y/o c) solo contiene preferiblemente sustituciones de aminoácidos, y no supresiones ni inserciones de aminoácidos, en comparación con la correspondiente CDR según a);

y/o

iii) la CDR según b) y/o c) puede ser una CDR que se deriva de una CDR según a) por medio de la maduración de la afinidad usando una o más técnicas de maduración de la afinidad conocidos *per se*.

De manera similar, cuando un Nanobody (o ISV) de la invención contiene una o más secuencias de CDR2 según e) y/o f):

5 i) cualquier sustitución de aminoácido en tal CDR según e) y/o f) es preferiblemente, y en comparación con la CDR correspondiente según d), una sustitución de aminoácido conservativa (como se define en el presente documento);

y/o

ii) la CDR según e) y/o f) solo contiene preferiblemente sustituciones de aminoácidos, y ni supresiones ni inserciones de aminoácidos, en comparación con la correspondiente CDR según d);

y/o

10 iii) la CDR según e) y/o f) puede ser una CDR que se deriva de una CDR según d) mediante maduración de la afinidad utilizando una o más técnicas de maduración de la afinidad conocidos *per se*.

Asimismo, de manera similar, cuando un Nanobody (o ISV) de la invención contiene uno o más secuencias de CDR3 según h) y/o i):

15 i) cualquier sustitución de aminoácido en dicha CDR según h) y/o i) es preferiblemente, y en comparación con la correspondiente CDR según g), una sustitución de aminoácido conservativa (como se define en el presente documento);

y/o

ii) la CDR según h) y/o i) solo contiene preferiblemente sustituciones de aminoácidos, y ni supresiones ni inserciones de aminoácidos, en comparación con la CDR correspondiente según g);

20 y/o

iii) la CDR según h) y/o i) puede ser una CDR que se deriva de una CDR según g) por medio de la maduración de la afinidad usando una o más técnicas de maduración de la afinidad conocidos *per se*.

25 Debe entenderse que los últimos tres párrafos en general se aplican a cualquier Nanobody (o ISV) de la invención que comprende una o más secuencias de CDR1, secuencias de CDR2 y/o secuencias de CDR3 según b), c), e), f), h) o i), respectivamente.

30 De los Nanobodies (o ISV) utilizados en la invención, los Nanobodies (o ISV) que comprenden una o más de las CDR explícitamente enumeradas anteriormente son particularmente preferidos; los Nanobodies (o ISV) que comprenden dos o más de los CDR explícitamente enumerados anteriormente son más particularmente preferidos; y los Nanobodies (o ISV) que comprenden tres de las CDR enumeradas explícitamente anteriormente son los más particularmente preferidos.

Algunas combinaciones particularmente preferidas, pero no limitantes, de secuencias de CDR, así como las combinaciones preferidas de secuencias de CDR y secuencias de entramado, se mencionan en la Tabla B-1 de más adelante, que enumera las secuencias de CDR y las secuencias de entramado que están presentes en varios Nanobodies (o ISV) preferidos (pero no limitantes) de la invención.

35 Como será evidente para el experto, una combinación de secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 que aparecen en el mismo clon (es decir, las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 que se mencionan en la misma línea en la Tabla B-1) será generalmente preferida (aunque la invención en su sentido más amplio no se limita a ello, y también comprende otras combinaciones adecuadas de las secuencias de CDR mencionadas en la Tabla B-1). Además, una combinación de secuencias de CDR y secuencias de entramado que se producen en el mismo clon (es decir, secuencias de CDR y secuencias de entramado que se mencionan en la misma línea, por ejemplo, la misma fila, en la Tabla B-1) será generalmente preferida (aunque la invención en su sentido más amplio no se limita a ello, y también comprende otras combinaciones adecuadas de las secuencias de CDR y secuencias de entramado mencionadas en la Tabla B-1, por ejemplo, de diferentes filas, así como combinaciones de tales secuencias de CDR y otras secuencias de entramado adecuadas, p. ej., como se describe adicionalmente en el presente documento).

45 Además, en los Nanobodies (o ISV) utilizados en la invención que comprenden cualquiera de las combinaciones de CDR mencionadas en la Tabla B-1, cada CDR puede reemplazarse por una CDR elegida del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con las CDR mencionadas; en las que:

50 i) cualquier sustitución de aminoácido en tal CDR es preferiblemente, y en comparación con la secuencia de CDR correspondiente mencionada en la Tabla B-1, una sustitución de aminoácidos conservativa (como se define en el presente documento); y/o

ii) cualquier secuencia de CDR solo contiene preferiblemente sustituciones de aminoácidos, y ni supresiones ni inserciones de aminoácidos, en comparación con la secuencia de CDR correspondiente mencionada en la Tabla B-1;

y/o

5       iii) cualquiera de tales secuencias de CDR es una CDR que se obtiene por medio de una técnica para la maduración de la afinidad conocida *per se*, y, en particular, a partir de la secuencia de CDR correspondiente mencionada en la Tabla B-1.

10 Sin embargo, como será evidente para el experto, las (combinaciones de) secuencias de CDR, así como las (combinaciones de) secuencias de CDR y secuencias de entramado mencionadas en la Tabla B-1 serán generalmente preferidas.

Tabla B-1: Combinaciones preferidas de secuencias de CDR, combinaciones preferidas de secuencias de entramado y combinaciones preferidas de secuencias de entramado y de CDR.

("ID" se refiere a la SEC ID N° utilizada en el presente documento)

	I	FR1	I	CDR1	I	FR2	I	CDR2	I	FR3	I	CDR3	I	FR4
	D		D		D		D		D		D		D	
01D02	1	EVQLVESGGGL	1		2	WFRQAPG	3	AINWSGDNNTIYA	4	RFTISRDNKNTVS	4	QLGYESGYS	5	WGQGTQV
	2	VQAGGSLRLSC	9	SYAIG	6	KERDFVA	9	DSVKG	1	LQMNSLKPEDTAV	8	LTYDYDY	5	TVSS
	6	AASGFTFS	7		8				0	YYCAA	1		2	
01G03	1	EVQLVESGGGL	1		2	WFRQAPG	3	ADISWSALNTINY	4	RFTISRDNKNTVS	4	RRSGYASFD	5	WGQGTQV
	2	VQAGGSLRLSC	9	NYDMG	6	KERELIA	0	ADSVKGG	1	YLQMNLLKPEDTA	8		5	TVSS
	7	AASERLTS	8		9				1	VYYCAA	2	N	3	
02E03	1	EVQLVESGGGL	1		2	WARQAPG	3	DINSGGTRTTYAD	4	RFTISRDNKNTLY	4	LSVRSQLG	5	RGQGTQV
	2	VQPGGSLRLSC	9	SYAMS	7	EGLEWVS	1	SVKGG	4	LQMNSLKPEDTAV	8	GKYYGGIDY	5	TVSS
	8	AASGFTHS	9		0				2	YVCAK	3	EN	4	
03E08	1	EVQLVESGGGL	2		2	WFRQAPG	3	CISSDGSIYYADS	4	RFTISRDNKNTVY	4	FGRGTGWAFI	5	WGQGTQV
	2	VQAGGSLRLSC	0	DYAIG	7	KEREGVS	2	VKG	4	LQMNSLKPEDTAV	8	CVDYDY	5	TVSS
	9	AASGFTHD	0		1				3	YHCAR	4		5	
03E05	1	EVQLVESGGGL	2		2	WFRQAPG	3	CISSDGIPYYSDF	4	RFTISRDNKNTVY	4	GFGRCAEF	5	WGQGTQV
	3	VQAGGSLRLSC	0	DYSIG	7	KEREGVS	3	VKGG	4	LQMNSLKPEDTAV	8	DS	5	TVSS
	0	AASGVTHD	1		2				4	YYCAA	5		6	
01D06	1	EVQLVESGGGL	2		2	WFRQVPG	3	IIPRSTYSPYYAN	4	RFTIARDDAKSTVY	4	FTGGTYYP	5	WGQGTQV
	3	VQAGGSLRLSC	0	TYGMT	7	KEREFVA	4	SVKGG	4	LQMNSLKPEDTAV	8	TAYDY	5	TVSS
	1	AADGRTHS	2		3				5	YYCAV	6		7	
02A08	1	EVQLVESGGG	2		2	WFRQAPG	3	AISATGDDTTYA	4	RFAISRDTARNTVY	4	RVNFDGTVS	5	WGQGTQV
	3	VVQPGGSLRLS	0	FNAMG	7	KEREFVA	4	DSVKG	4	LQMNSLKPEDTAV	8	YTNDYAY	5	TVSS
	2	CADRSERSFS	3		4				5	YYCGA	6		8	

02A10	1 3 3	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFALG	2 0 4	YYAIG	2 7 5	WFRQAPG KEREQVS	3 4 6	CDSSSDGRIYYG DSVKG	4 1 7	RFTISDTSAKNTVY LQMNLSLKPEDTAV YYCAT	4 8 8	CTDFEYDY	5 5 9	WGQGTQV TVSS
04B09	1 3 4	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTIG	2 0 5	YYAIG	2 7 6	WFRQAPG KEREQVS	3 4 7	CDSSSDGDIYYA NSVKG	4 1 8	RFTISDNGKNTVY LQMNLSLKPEDTAV YYCAT	4 8 9	CTDWNYYD	5 6 0	WGQGTQV TVSS
03C07	1 3 5	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASGFTEF	2 0 6	DYAIG	2 7 7	WFRQAPG KEREAVS	3 4 8	CFSSSDGSIYYAD SVKGG	4 1 9	RFTISSDNAKNTVY LQMNLSLKPEDTAV YYCAG	4 9 0	GGGSIYYTQ LNYCYDMD Y	5 6 1	WGKGTQV TVSS
04A02	1 3 7	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASRNINI	2 0 8	INYMA	2 7 8	WYRQAPG NQRELVA	3 4 9	AMTSDATTTYYAD SVKGG	4 2 0	RFTISRDIPEINIVYL QMNLSLKPEDTAVY YCNVA	4 9 1	KGIWDYI.GR RDFGDY	5 6 2	WGQGTQV TVSS
04B10	1 3 7	EVQLVESGGGL VQAGGSQLSC VASGTIVN	2 0 8	INVMG	2 7 9	WYRQAPG KQRELVA	3 5 0	IITSGGGTTYGDS VKG	4 2 1	RFTISDNAKNTVIL QMNLSLAEEDTAVY YCAA	4 9 2	EIGYYSGGT YFSSEAI	5 6 3	WGQGTQV TVSS
04G01	1 3 8	EVQLVESGGGL VQAGGSQLSC TASGTIVN	2 0 9	IIIVMG	2 8 0	WYRQAPG KQRELVA	3 5 1	IITSGGSADYADS VKG	4 2 2	RFTISRDNAKNTVY LQMNLSKAEEDTAV YCAA	4 9 3	EIGYYSGGT YYSSEAI	5 6 4	WGQGTQV TVSS
04F09	1 3 9	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGRTTS	2 1 0	THAMG	2 8 1	WFRQAPG KFRDITVA	3 5 2	AIRWSDGSSEFYAD SVKGG	4 2 3	RFTISRDNAKNAVY LQNSLSKSEEDTAVY VCYA	4 9 4	DVEGPTALH KY	5 6 5	WGRGTQV TVSS
09D10	1 4 0	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASGSVFR	2 1 1	IDVMR	2 8 2	WIRQAPG KQRETTA	3 5 3	SIASGGTTNYADS VKG	4 2 4	RFTISRDNAKNTVY LQMNLSLKPEDTAV YYCGA	4 9 5	NAFSGPYTY	5 6 6	WGLGTQV TVSS
09G10	1 4 1	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASDSVFT	2 1 2	AKAVG	2 8 3	WYRQPPG LQREWVA	3 5 4	IITSGGKNTYADS SVKGG	4 2 5	RFTVSVVDKVKNTIV TIQMNLSLKPEDTA VYYCYA	4 9 6	QWMGRDY	5 6 7	WGQGTQV TVSS
11A06	1 4 2	EVQLVESGGGL VQPGFSLRLSC KASGFSLD	2 1 3	YYALG	2 8 4	WFRQAPG KEREQIS	3 5 5	CITSSDASAYYTD SVKGG	4 2 6	RFTISRDNKNTVY LQMNLSLKTEDTAVY YCAA	4 9 7	AIIICSSYY DAYTY	5 6 8	WGQGTQV TVSS

06E11	1	EVQLVESGGGL	2		2	WFRQAPG	3	VAHWSGALISYA	4	RFTSRD	4	4	5	WGQGTQV
	4	VQAGGSLRLSC	1	RGRLG	8	KEREFVA	5	DSVKG	9	NAKNTM	9	6	6	TVSS
07B09	3	PVSGRAFS	4		5		6		8	YVYCAA	8	9	9	WGQGTQV
	1	EVQLVESGGGL	2		2	WFRQAPG	3	VLRWSDGHIAYAA	4	RFTSRD	4	5	7	TVSS
24G10	4	VQAGGSLRLSC	1	SYATG	8	KIRIETVA	5	DSVKG	9	GAKNTMY	9	0	0	WGQGTQV
	4	GASGGTFS	5		2	WFRQAPG	7		8	YCTT	8	5	1	TVSS
07B11	1	EVQLVESGGGL	2		2	WFRQAPG	3	LIRWSDGITGYVD	4	RFTSRD	4	5	5	WGQGTQV
	4	VQAGGSLRLSC	1	SYVMG	8	MEREFVA	5	SVKG	9	NAKNTVY	9	0	2	TVSS
08A08	6	VASGRAFS	7		8		9		1	YCAA	1	1	7	WGQGTQV
	1	EVQLVESGGGL	2		2	WFRAPG	3	LJSWSSGRTSYAD	4	RFTSRD	4	5	5	TVSS
08B07	4	VQAGGSLRLSC	1	PYRMG	8	KAREEVT	6	SVKG	0	YFCAV	0	2	7	WGQGTQV
	7	AASGRTER	8		9	WFRQAPG	0		1	YCAA	1	3	3	TVSS
08H01	1	EVQLVESGGGL	2		2	WIRQAPGK	3	TIVVGGSTNYADS	4	RFTSRD	4	5	5	WGQGTQV
	4	VQPGGSLRLSC	1	VKNVG	9	QRELVAA	6	AKG	0	NAKNTVY	0	0	7	TVSS
12A09	8	AASGRDER	9		0		1		2	YVYCAA	2	3	4	WGQGTQV
	1	EVQLVESGGGL	2		2	WFRQAPG	3	VLRWSDSHIAYAA	4	RFTSRD	4	5	5	TVSS
16A04	4	VQAGGSLRLSC	2	SYATG	9	KERETVA	6	DSVEG	0	YCTT	0	0	7	WGQGTQV
	9	GASGGTFS	0		1	WFRQAPG	2	STSTGEMTNYA	3	NAKNTVY	3	4	5	TVSS
24B08	1	EVQLVESGGGL	2		2	WVRQAPG	3	DSVKG	4	RFTSRD	4	5	5	GGQGTQV
	5	VQPGGSLRLSC	2	SYRMA	9	KGLIETVVS	6	DSVKG	0	NAKNTLH	0	0	7	TVSS
24B08	0	AASGITFS	1		2		3		4	YCAA	4	5	6	GGQGTQV
	1	EVQLVESGGGL	2		2	WFRQAPG	3	AISGSDSIYYAV	4	RFTSRD	4	5	5	TVSS
24B08	5	VQAGGSLRLSC	2	SYVVG	9	KERETVA	6	SEKD	0	NGKNTLY	0	0	7	WGQGTQV
	1	AASGRTER	2		3	WFRQAPG	4	SEKD	6	YCTT	6	7	7	TVSS
24B08	1	EVQLVESGGGL	2		2	WFRQAPG	3	RISTNGPTAYAFIF	4	RFTVSR	4	5	5	WGQGTQV
	5	VQAGGSLRLSC	2	TYKMG	9	KERETVA	6	VKG	0	ENTKNTVY	0	0	7	TVSS
24B08	2	AVSGGTFS	3		4		5		6	YCAA	6	7	8	WGQGTQV
														TVSS

01A01	1 5 3	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASGFTFD	2 2 4	2 9 5	DYDIG	2 9 5	WVRQAPG KREGVLS	3 6 6	CFIISDGRIFYAD SVKG	4 3 7	RFTVSADNAKNTV YLQMNLSLEPEDIA YVPCAA	5 0 8	VNIFDESAY AAFACYDVA R	5 7 9	WGQGTQV TVSS
09B09	1 5 4	EMQLVDSGGG LVQPGGSLRLS CAASGFTFS	2 2 5	2 9 6	SYWMY	2 9 6	WARQAPG KGLFWIS	3 6 7	ALAPGGDDDEYYA DSVNG	4 3 8	RFTISRDNAAENSLY LQMNLSKSEDTAV YYCAK	5 0 9	DHNVGYRT GEYDY	5 8 8	GGQGTQV TVSS
09E11	1 5 5	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFS	2 2 6	2 9 7	SYWMY	2 9 7	WVRQAPG KGLEWIS	3 6 8	ALAPGGDNRYA DSVNG	4 3 9	RFTISRDNAAENSLY LQMNLSKSEDTAV YYCAK	5 1 0	DIHNVGYRT GEYDY	5 8 1	GGQGTQV TVSS
10A04	1 5 6	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFS	2 2 7	2 9 8	SYWMY	2 9 8	WVRQAPG KGLEWIS	3 6 9	ALAPGGGNRYA ESVNG	4 4 0	RFTISRDNAAKNSLY LQMNLSKSEDTAV YYCAK	5 1 1	DHNVGYRT GEYDY	5 8 2	GGQGTQV TVSS
10A05	1 5 7	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFS	2 2 8	2 9 9	NYWMY	2 9 9	WVRQAPG KGLEWIS	3 7 0	ALAPGGDNRYA DSVNG	4 4 1	RFTISRDNAAENSLY LQMNLSKSEDTAV YYCAK	5 1 2	DHNVGYRT GEYDY	5 8 3	GGQGTQV TVSS
10D11	1 5 8	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASGFTFS	2 2 9	3 0 9	SYWMY	3 0 9	WVRQAPG KGLEWIS	3 7 1	ALAPGGHRYA DSVNG	4 4 2	RFTISRDNAAKNSLY LQMNLSKSEDTAV YYCAK	5 1 3	DHNVGYRT GEYDY	5 8 4	GGQGTQV TVSS
10F02	1 5 9	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFS	2 3 0	3 0 1	SYWMY	3 0 1	WVRQAPG KGLFWIS	3 7 2	ALAPGGNAYYA DSVNG	4 4 3	RFTISRDNAAENSLY LQMNLSKSEDTAV YYCAK	5 1 4	DHNVGYRT GEYDY	5 8 5	GGQGTQV TVSS
11A02	1 6 0	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASGVIFR	2 3 1	3 0 2	LNAMG	3 0 2	WYRAAPG KQRELVA	3 7 3	IIINGGSTNYADSV KKG	4 4 4	RFTISRDSAKNAVY LQMNLSKPEDTAV YYCYY	5 1 5	NIPGDVY	5 8 6	WGQGTQV TVSS
11A07	1 6 1	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AAPGVIFR	2 3 2	3 0 3	LNAMG	3 0 3	WYRAAPG KQRELVA	3 7 4	IIANGGSTNYADS VKG	4 4 5	RFTISRDSAKNAVY LQMNLSKPEDTAV YYCYY	5 1 6	NIPGDVY	5 8 7	WGQGTQV TVSS
11C08	1 6 2	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASGVIFR	2 3 3	3 0 4	LNAMG	3 0 4	WYRAAPG KQRELVA	3 7 5	IVVINGGSTNYADS VKG	4 4 6	RFTISRDSAKNAVY LQMNLSKPEDTAV YYCYY	5 1 7	NIPGDVY	5 8 8	WGQGTQV TVSS

11C09	1	EVQLVESGGGL	2		3	WYRAAPG	3	IIVNGGSIINYADS	4	RFTISRDSAKNAVY	5		5	WGQGTQV
	6	VQAGGSLRLSC	3	LNAMG	0	KQRELYA	7	VKG	4	LQMDSLKPEDTAV	1	NIPGDVY	8	TVSS
	3	AASGVIER	4		5		6		7	YYCY	8		9	
12H11	1	EVQLVESGGGL	2		3	WYRAAPG	3	IIVNGGSIINYADS	4	RFTISRDNAKNAVY	5		5	WGQGTQV
	6	VQPGGSLRLSC	3	LNAMG	0	KQRELYA	7	VKG	4	LQMNLSLKPEDTAV	1	NIPGDVY	9	TVSS
	4	AASGVIPR	5		6		7		8	YYCY	9		0	
13B03	1	EVQLVESGGGS	2		3	WFRQTPG	3	GIRWSDAYTEYA	4	RFTISRDNAKNTVD	5		5	WGQGTQV
	6	VQAGDSLRLSC	3	INWFG	0	KEREFVA	7	NSVKG	4	LQMDSLKPEDTAV	2	DLSTVRY	9	TVSS
	5	AASGRANS	6		7		8		9	YYCVL	0		1	
13D05	1	EVQLVESGGGS	2		3	WFRQTPG	3	GIRWTDAYTEYA	4	RFTISRDNAKNTVIG	5		5	WGQGSQV
	6	VQAGDSLRLSC	3	INWFG	0	KEREFVA	7	ASVKG	5	LQMDSLKPEDTAV	2	DLSTVRY	9	TVSS
	6	AASGRANS	7		8		9		0	YYCVL	1		2	
13E02	1	EVQLVESGGGL	2		3	WLRQAPG	3	AISGSGDDTYYA	4	RFTISKDNAGITMY	5		5	WGQGTQV
	6	VQAGGSLRLSC	3	AMG	0	KEREFVA	8	DSVKG	5	LQMNLSLKPEDTAV	2	RRGLYYVW	9	TVSS
	7	AASGRTYD	8		9		0		1	YYCAT	2	DSNDYEN	3	
01D08	1	EVQLVESGGGL	2		3	WLRQAPG	3	AISGSGDDTYYA	4	RFTISKDNAGITMY	5		5	WGQGTQV
	6	VQAGGSLRLSC	3	AMG	0	KEREFVA	8	DSVKG	5	LQMNLSLKPEDTAV	2	RRGRYYVW	9	TVSS
	8	AASGRTYY	9		0		1		2	YYCAT	3	DSNDYEN	4	
13E07	1	EVQLVESGGGL	2		3	WLRQAPG	3	AISGSGDDTYYA	4	RFTISKDNAGITMY	5		5	WGQGTQV
	6	VQAGGSLRLSC	4	AMG	1	KEREFVA	8	DSVKG	5	LQMNLSLKPEDTAV	2	RRGLYYVW	9	TVSS
	9	AASGRTYY	0		1		2		3	YYCAT	4	DSNDYEN	5	
13G06	1	EVQLVESGGGL	2		3	WLRQAPG	3	AVSGSGDDTYYA	4	RFTISKDNAGITMY	5		5	WGQGTQV
	7	VQAGGSLRLSC	4	AMG	1	KEREFVA	8	DSVKG	5	LQMNLSLKPEDTAV	2	RRGLYYVW	9	TVSS
	0	AASGRTYH	1		2		3		4	YYCAT	5	DSNDYEN	6	
13H05	1	EVQLVESGGGL	2		3	WFRQAPG	3	AISGSGEDTYYAD	4	RFICSKDNAKDIM	5		5	WGQGTQV
	7	VQAGGSLRLSC	4	AMG	1	KEREFVA	8	SVKG	5	YIQMNLSLKPEDTA	2	RRGLYFITDS	9	TVSS
	1	AASGRTYD	2		3		4		5	VYYCAT	6	NDYEN	7	
13E05	1	EVQLVESGGG	2		3	WFRQAPG	3	VSIIFRTGSIITYTAD	4	RFTASRVNTKNTV	5		5	WGQGTQV
	7	KVQAGDSLRLS	4	NYAA	1	KDRRELVA	8	SVKG	5	YIQMNLSLKPEDTA	2	AYNPGVGY	9	TVSS
	2	CVASGGTFS	3		4		5		6	VYYCAS	7	DY	8	

17B03	1	EVQLVESGGGL	2		3	WFRQPG	3	SIFRSGITTYTADS	4	RFTASRVNTKNTV	5	5	WGQGTQV
	7	VQAGGSLRLSC	4	NYAA	5	KGRELVV	6	VKG	5	YMQMNSLKPEDTIGI	2	9	TVSS
	3	EASGGTFS	4				8	VKG	7	YYCAS	8	Y	
17D08	1	EVQLVESGGGL	2		3	WFRQAPG	3	VSIKFTGSIITYTAD	4	RFTASRVNTKNTV	5	6	WGQGTQV
	7	VQAGDSLRLSC	4	NYAA	6	KDRREL	7	SVKG	5	YMQMNSLKPEDTIA	2	0	TVSS
	4	VASGGTFS	5				8	SVKG	9	VYCAS	9	DY	
17E05	1	EVQLVESGGGL	2		3	WFRQPG	3	SIFRSGITTYTADS	4	RFTASRVNTKNTV	5	6	WGQGTQV
	7	VQAGDSLRLSC	4	NYAA	7	KGRELVV	8	VKG	5	YMQMNSLKPEDTIGI	3	0	TVSS
	5	EASGGTFS	6				8	VKG	9	YYCAS	0	Y	
17G08	1	EVQLVESGGGL	2		3	WFRQPG	3	SIFRSGITTYTADS	4	RFTASRVNTKNTV	5	6	WGQGTQV
	7	VQAGDSLRLSC	4	NYAA	8	KGRELVV	9	VKG	5	YMQMNSLKPEDTIGI	3	0	TVSS
	6	EASGGTFS	7				9	VKG	0	YYCAS	1	Y	
17H04	1	EVQLVESGGGL	2		3	WFRQAPG	3	SIFRSGITTYTADS	4	RFTASRVNTKNTV	5	6	WGQGTQV
	7	VQAGDSLRLSC	4	NYAA	9	KGRELV	0	VKG	5	YMQMNSLKPEDTIA	3	0	TVSS
	7	VASGGTFS	8				0	VKG	1	VYCAS	2	Y	
17H07	1	EVQLVESGGGL	2		3	WFRQAPG	3	SIFRSGITTYTADS	4	RFTASRVNTKNTV	5	6	WGQGTQV
	7	VQAGDSLRLSC	4	NYAA	2	KDRREL	1	SVKG	5	YMQMNSLKPEDTIA	3	0	TVSS
	8	VASGGTFS	9				1	SVKG	2	VYCAS	3	DY	
01C09	1	EVQLVKSGGG	2		3	WFRQAPG	9	AISMSGEDITYAT	4	RFTASRVNTKNTV	5	6	WGQGTQV
	7	LVQAGGSLKLS	5	TYPMG	2	KFRFTVG	2	SVKG	3	YYCAA	4	5	TVSS
	9	CAASGRITFT	0				2	SVKG	1	YYCAA	3	Y	
01F10	1	EVQLVESGGGL	2		3	WFRQAPG	3	AISMSGEDITYAT	4	RFTASRVNTKNTV	5	6	WGQGTQV
	8	VQAGGSLRLSC	5	TYPMG	2	KREFVA	3	TSVKG	3	YYCAA	5	6	TVSS
	0	AASGRITFT	1				3	TSVKG	4	YYCAA	5	Y	
02D02	1	EVQLVESGGGL	2		3	WFRQAPG	9	AISMSGDDTAYA	4	RFTASRVNTKNTV	5	6	WGQGTQV
	8	VQAGGSLRLSC	5	TYPMG	2	KEREFA	4	TFVKG	3	YYCAA	6	7	TVSS
	1	ARSGRITFT	2				4	TFVKG	5	YYCAA	6	Y	
13A08	1	EVQLVESRGR	2		3	WFRQAPG	9	AISMSGDDAAYA	4	RFTASRVNTKNTV	5	6	WGQGTQV
	8	VQAGGSLRLSC	5	SYPMG	2	KREFVA	5	DFVRG	3	YYCAA	7	8	TVSS
	2	AASGRITFT	3				5	DFVRG	6	YYCAA	7	Y	

13B05	1 8 3	EVQLVESGGRL VQAGGSLRLSC AASGRITF	2 5 4	3 5 5	WFRQAPG KREFVA	9 6 6	3 6 7	AISMSGDDTAYT DFVRG	4 6 7	RFTISRDDARNIVY LHMTSLKPEDTAV YYCAA	5 3 8	RTSYDGTIYD YIDDDYSY	6 0 9	WGQGTQV TVSS
13C06	1 8 4	EVQLVESGGRL VQAGGSLRLSC AASGRITF	2 5 5	3 2 6	WFRQAPG KREFVA	9 9 7	3 9 7	AISMSGDDAAYA DFVRG	4 6 8	RFTISRDDARNIVY LHMTSLKPEDTAV YYCAA	5 3 9	RTSYDGTIYD YIDDDYSY	6 1 0	WGQGTQV TVSS
13E01	1 8 5	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC ARSGHAFT	2 5 6	3 2 7	WFRQAPG KREFVA	9 8 8	3 9 8	AISMSGDDTAYR FVKG	4 6 9	RFTISRDNARNIVY LHMTSLKPEDTAV YYCAA	5 4 0	RTSYDGRYD YIDDDYSY	6 1 1	WGQGTQV TVSS
13E03	1 8 6	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASGRITF	2 5 7	3 2 8	WFRQAPG KREFVA	9 9 9	3 9 9	AISMSGDDTAYA TFVKG	4 7 0	RFTISRDSARNIVY LHMTSLKPEDTAV YSCAA	5 4 1	RTSYDGRYD YIDDDYSY	6 1 2	WGQGTQV TVSS
13E08	1 8 7	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AGSGRTLY	2 5 8	3 2 9	WFRQAPG KREFVA	9 9 9	4 0 2	AISMSGDDTAVA TFVKG	4 7 1	RFTISRDNARNIVY LHMTSLKPEDTAV YIICAA	5 4 2	RTSYSGRYD YIDDDYSY	6 1 3	WGQGTQV TVSS
13G04	1 8 8	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASGRITLY	2 5 9	3 3 0	WFRQAPG KREFVA	9 9 0	4 0 1	AISMSGDDTAVA TFVKG	4 7 2	RFTISRDNARNIVY LHMTSLKPEDTAV YIICAA	5 4 3	RTSYSGRYD YIDDDYSY	6 1 4	WGQGTQV TVSS
13G05	1 8 9	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC ARSGRITF	2 6 0	3 3 1	WFRQAPG KREFVA	9 9 1	4 0 2	AISMSGDDTAYA TFVKG	4 7 3	RFTISRDDKNTIVY LHMTSLKPEDTAV YYCAA	5 4 4	RTSYSGMYD YIHDYSY	6 1 5	WGQGTQV TVSS
13G08	1 9 0	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASGRITF	2 6 1	3 3 2	WFRQAPG KREFVA	9 9 2	4 0 3	AISMSGDDSAAYR DFVKG	4 7 4	RFTISRDNARDIVY LHMTSLKPEDTAV YCAA	5 4 5	RTSYNGRYD YIDDDYSY	6 1 6	WGQGTQV TVSS
13H03	1 9 1	EVQLVESGGGL VQAGGSLRLSC AASGRITF	2 6 2	3 3 3	WFRQAPG KREFVA	9 9 3	4 0 4	AISMSGDDTAYA TFVKG	4 7 5	RFTISRDNARNIVY LHMTSLKPEDTAV YSCAA	5 4 6	RTSYDGRYD YIDDDYSY	6 1 7	WGQGTQV TVSS
17C01	1 9 2	EVQLVESGGRL VQAGGSLRLPC AASGRITF	2 6 3	3 3 4	WFRQAPG KREFVA	9 9 4	4 0 5	AISMSGDDAAYA DFVRG	4 7 6	RFTISRDDARNIVY LHMTSLKPEDTAV YYCAA	5 4 7	RTSYDGTIYD YIDDDYSY	6 1 8	WGQGTQV TVSS

15A08	1	EVQLVESGGGL	2		3	WFRQAPG	4	CVSSSDGRIIAYA	4	RFTISRDNAKNTIVY	5	VMEYGLGCTI	6	WGQGTQV
	9	VQPGSLRLSC	6	YYAIG	3	KERECYS	0	DSVKG	0	LQMINSLKPEDIAV	4	TDVLDA	1	TVSS
	3	AASGFTLD	4		5		6		8	YYCAT	8		9	
13G02	1	EVQLVTSRGGI	2		3	WFRQAPG	4	GISWIGGIIYYA	4	RFTMSADNAKNTV	5		6	LQGTQV
	9	VQAGGSLRLSC	6	VFAMR	3	KERETVA	0	DSVKG	4	YLQMINSLKPEDIA	4		2	TVSS
	4	AASGGTFS	5		6		7		9	VYYCAV	9	DVGGGSDRY	0	
17E02	1	EVQLVTSRGGI	2		3	WFRQAPG	4	GISWTGGTIIYYA	4	RFTMSADNAKNTV	5		6	LQGTQV
	9	VQAGGSLRLSC	6	VFAMR	3	KEREFVA	0	DSVKG	7	YLQMINSLKPEDTA	5		2	TVSS
	5	AASGGTFS	6		7		8		9	VYYCAV	0	DVGGGSDRY	1	
18B05	1	EVQLVKSGGG	2		3	WFRAPG	4	AIRWSDGSSYYA	4	RFTISRDNAKNAVAVH	5		6	WGQGTQV
	9	LVQPGGSLRLS	6	LFAMG	3	KEREFVA	0	DSVKG	8	LQNSLKSIEDTAVY	5	DVQGGIHR	2	TVSS
	6	CAASGGTFS	7		8		9		0	YCYA	1	Y	2	

- De este modo, en los Nanobodies (o ISV) de la invención, al menos una de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 presentes se elige de forma adecuada del grupo que consiste en secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1; o del grupo de secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de "identidad de secuencia" (como se define en el presente documento) con al menos una de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1; y/o del grupo que consiste en las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, que tienen "diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos" (como se define en el presente documento) con al menos uno de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1.
- En este contexto, por "elegida de forma adecuada" se entiende que, según corresponda, una secuencia de CDR1 se elige de secuencias de CDR1 adecuadas (es decir, como se define en el presente documento), una secuencia de CDR2 se elige de secuencias de CDR2 adecuadas (es decir, como se define en el presente documento), y una secuencia de CDR3 se elige de entre las secuencias de CDR3 adecuadas (es decir, como se define en el presente documento), respectivamente. Más concretamente, las secuencias de CDR se eligen preferiblemente de manera que los Nanobodies (o ISV) de la invención se unan a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad (medida y/o expresada de forma adecuada como un valor  $K_D$  (real o aparente), un valor  $K_A$  (real o aparente), una velocidad de  $k_{on}$  y/o una velocidad de  $k_{off}$ , o, como alternativa, como un valor de  $CI_{50}$ , como se describe adicionalmente en el presente documento) que es como se define en el presente documento.
- En particular, en los Nanobodies (o ISV) de la invención, al menos la secuencia de CDR3 presente se elige de forma adecuada del grupo que consiste en las secuencias de CDR3 enumeradas en la Tabla B-1 o del grupo de secuencias de CDR3 que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, aún más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia con al menos una de las secuencias de CDR3 enumeradas en la Tabla B-1; y/o del grupo que consiste en las secuencias de CDR3 que tienen diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de CDR3 enumeradas en la Tabla B-1.
- Preferiblemente, en los Nanobodies (o ISV) de la invención, al menos dos de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 presentes se eligen de forma adecuada del grupo que consiste en las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1 o del grupo que consiste en secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia con al menos una de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1; y/o del grupo que consiste en las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, que tienen "diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos" con al menos una de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1.
- En particular, en los Nanobodies (o ISV) de la invención, al menos la secuencia de CDR3 presente se elige de forma adecuada del grupo que consiste en las secuencias de CDR3 enumeradas en la Tabla B-1 o del grupo de secuencias de CDR3 que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia con al menos una de las secuencias de CDR3 enumeradas en la Tabla B-1, respectivamente; y al menos uno de las secuencias de CDR1 y CDR2 presentes se eligen de forma adecuada del grupo que consiste en las secuencias de CDR1 y CDR2, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1 o del grupo de secuencias de CDR1 y CDR2, respectivamente, que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia con al menos una de las secuencias de CDR1 y CDR2, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1; y/o del grupo que consiste en las secuencias de CDR1 y CDR2, respectivamente, que tienen diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de CDR1 y CDR2, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1.
- Más preferiblemente, en los Nanobodies (o ISV) de la invención, las tres secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 presentes se eligen de forma adecuada del grupo que consiste en las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1 o del grupo de secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia con al menos una de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1; y/o del grupo que consiste en las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, que tienen diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1.
- Incluso más preferiblemente, en los Nanobodies (o ISV) de la invención, al menos una de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 presentes se eligen de forma adecuada del grupo que consiste en las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1. Preferiblemente, en este aspecto, al menos una o preferiblemente ambas de las otras dos secuencias de CDR presentes son elegidas de forma adecuada de secuencias de CDR que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia con al menos una de las secuencias de CDR correspondientes, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1; y/o del grupo que consiste en las secuencias de CDR que tienen diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias

correspondientes, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1.

5 En particular, en los Nanobodies (o ISV) de la invención, al menos la secuencia de CDR3 presente se elige de forma adecuada del grupo que consiste en la CDR3 enumerada en la Tabla B-1. Preferiblemente, en este aspecto, al menos una y preferiblemente ambas de las secuencias de CDR1 y CDR2 presentes se eligen de forma adecuada entre los grupos de secuencias de CDR1 y CDR2, respectivamente, que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de CDR1 y CDR2, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1; y/o del grupo que consiste en las secuencias de CDR1 y CDR2, respectivamente, que tienen diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de CDR1 y CDR2, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1.

10 Incluso más preferiblemente, en los Nanobodies (o ISV) de la invención, al menos dos de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 presentes se eligen de forma adecuada del grupo que consiste en las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1. Preferiblemente, en este aspecto, la secuencia de CDR restante presente se elige de forma adecuada del grupo de secuencias de CDR que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia con al menos una de las secuencias de CDR correspondientes enumeradas en la Tabla B-1; y/o del grupo que consiste en secuencias de CDR que tienen diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias correspondientes enumeradas en la Tabla B-1.

20 En particular, en los Nanobodies (o ISV) de la invención, al menos la secuencia de CDR3 se elige de forma adecuada del grupo que consiste en las secuencias de CDR3 enumeradas en la Tabla B-1, y la secuencia de CDR1 o la secuencia de CDR2 se eligen de forma adecuada del grupo que consiste en las secuencias de CDR1 y CDR2, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1. Preferiblemente, en este aspecto, la secuencia de CDR restante presente se elige de forma adecuada del grupo de secuencias de CDR que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia con al menos uno de las secuencias de CDR correspondientes enumeradas en la Tabla B-1; y/o del grupo que consiste en secuencias de CDR que tienen diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos con las secuencias de CDR correspondientes enumeradas en la Tabla B-1.

Incluso más preferiblemente, en los Nanobodies (o ISV) de la invención, cada una de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 presentes se eligen de forma adecuada del grupo que consiste en las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1.

30 Además, generalmente, se prefieren las combinaciones de CDR enumeradas en la Tabla B-1 (es decir, las mencionadas en la misma línea, por ejemplo, fila, en la Tabla B-1). Por ello, generalmente se prefiere que, cuando una CDR en un Nanobody (o ISV) de la invención es una secuencia de CDR mencionada en la Tabla B-1 o se selecciona de forma adecuada del grupo de secuencias de CDR que tienen al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos el 99 % de identidad de secuencia con una secuencia de CDR enumerada en la Tabla B-1; y/o del grupo que consiste en secuencias de CDR que tienen diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos con una secuencia de CDR enumerada en la Tabla B-1, que al menos una y preferiblemente ambas de las otras CDR se seleccionan de forma adecuada de las secuencias de CDR que pertenecen a la misma combinación en la Tabla B-1 (es decir, mencionadas en la misma línea, por ejemplo, fila, en la Tabla B-1) o se eligen de forma adecuada del grupo de secuencias de CDR que tiene al menos 80 %, preferiblemente al menos 90 %, más preferiblemente al menos 95 %, incluso más preferiblemente al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia o secuencias de CDR que pertenecen a la misma combinación y/o del grupo que consiste en secuencias de CDR que tienen diferencia o diferencias de 3, 2 o solo 1 aminoácidos con la secuencia o secuencias de CDR que pertenecen a la misma combinación. Las otras preferencias indicadas en los párrafos anteriores también se aplican a las combinaciones de CDR mencionadas en la Tabla B-1.

50 Así, por medio de ejemplos no limitantes, un Nanobody (o ISV) de la invención puede comprender, por ejemplo, una secuencia de CDR1 que tiene más del 80 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de CDR1 mencionadas en la Tabla B-1, una secuencia de CDR2 que tiene diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con una de las secuencias de CDR2 mencionadas en la Tabla B-1 (pero que pertenece a una combinación diferente, por ejemplo, de al menos una fila diferente), y una secuencia de CDR3.

Algunos Nanobodies (o ISV) preferidos de la invención puede comprender, por ejemplo: (1) una secuencia de CDR1 que tiene más del 80 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de CDR1 mencionadas en la Tabla B-1; una secuencia de CDR2 que tiene diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con una de las secuencias de CDR2 mencionadas en la Tabla B-1 (pero que pertenece a una combinación diferente, por ejemplo, de al menos una fila diferente); y una secuencia de CDR3 que tiene más del 80 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de CDR3 mencionadas en la Tabla B-1 (pero que pertenece a una combinación diferente); o (2) una secuencia de CDR1 que tiene más del 80 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de CDR1 mencionadas en la Tabla B-1; una secuencia de CDR2, y una de las secuencias de CDR3 enumeradas en la Tabla B-1; o (3) una secuencia de CDR1; una secuencia de CDR2 que tiene más del 80 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de CDR2 enumeradas en la Tabla B-1; y una secuencia de CDR3 que tiene diferencias de 3, 2 o 1

aminoácidos con la secuencia de CDR3 mencionada en la Tabla B-1 que pertenece a la misma combinación que la secuencia de CDR2.

5 En este contexto, el experto en la técnica apreciará que la “misma combinación” se refiere a una combinación de CDR1, CDR2 y CDR3 que se representan en la misma fila (o línea) en la Tabla B-1, y que una “combinación diferente” se refiere a una combinación de CDR1, CDR2 y CDR3, de los cuales al menos una CDR no se representa en la misma fila (o línea) en la Tabla B-1 que al menos otra CDR.

10 Algunos Nanobodies (o ISV) particularmente preferidos de la invención pueden comprender, por ejemplo: (1) una secuencia de CDR1 que tiene más del 80 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de CDR1 mencionadas en la Tabla B-1; una secuencia de CDR2 que tiene diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con la secuencia de CDR2 mencionada en la Tabla B-1 que pertenece a la misma combinación; y una secuencia de CDR3 que tiene más del 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de CDR3 mencionada en la Tabla B-1 que pertenece a la misma combinación; (2) una secuencia de CDR1; una CDR 2 enumerada en la Tabla B-1 y una secuencia de CDR3 enumerada en la Tabla B-1 (en la que la secuencia de CDR2 y la secuencia de CDR3 pueden pertenecer a diferentes combinaciones).

15 Algunos Nanobodies (o ISV) incluso más preferidos de la invención pueden comprender, por ejemplo: (1) una secuencia de CDR1 que tiene más del 80 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de CDR1 mencionadas en la Tabla B-1; la secuencia de CDR2 enumerada en la Tabla B-1 que pertenece a la misma combinación; y una secuencia de CDR3 mencionada en la Tabla B-1 que pertenece a una combinación diferente; o  
20 (2) una secuencia de CDR1 mencionada en la Tabla B-1; una secuencia de CDR2 que tiene diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con la secuencia de CDR2 mencionada en la Tabla B-1 que pertenece a la misma combinación; y una secuencia de CDR3 que tiene más de 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de CDR3 enumerada en la Tabla B-1 que pertenece a la misma o a una combinación diferente.

25 Los Nanobodies (o ISV) particularmente preferidos de la invención pueden comprender por ejemplo una secuencia de CDR1 mencionada en la Tabla B-1, una secuencia de CDR2 que tiene más del 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de CDR2 mencionada en la Tabla B-1 que pertenece a la misma combinación; y la secuencia de CDR3 mencionada en la Tabla B-1 que pertenece a la misma combinación.

En los Nanobodies (o ISV) más preferidos de la invención, las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 presentes se eligen de forma adecuada de una de las combinaciones de secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, enumeradas en la Tabla B-1.

30 Según otro aspecto preferido, pero no limitante, de la invención (a) CDR1 tiene una longitud de entre 1 y 12 restos de aminoácidos, y generalmente entre 2 y 9 restos de aminoácidos, tal como 5, 6 o 7 restos de aminoácidos; y/o (b) CDR2 tiene una longitud de entre 13 y 24 restos de aminoácidos, y habitualmente entre 15 y 21 restos de aminoácidos, tal como 16 y 17 restos de aminoácidos; y/o (c) CDR3 tiene una longitud de entre 2 y 35 restos de aminoácidos, y habitualmente entre 3 y 30 restos de aminoácidos, tal como entre 6 y 23 aminoácidos de aminoácido.

35 En otro aspecto preferido, pero no limitante, la invención se refiere a un Nanobody (o ISV) en el que las secuencias de CDR (como se define en el presente documento) tienen más de 80 %, preferiblemente más de 90 %, más preferiblemente más de 95 %, tal como el 99 % o más de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con las secuencias de CDR de al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1).

40 En general, los Nanobodies (o ISV) con las secuencias de CDR anteriores pueden ser como se describe adicionalmente en el presente documento, y tienen, preferiblemente, secuencias de entramado que también se describen con más detalle en el presente documento. Por ello, por ejemplo y como se menciona en el presente documento, tales Nanobodies (o ISV) pueden ser Nanobodies (o ISV) de origen natural (de cualquier especie adecuada), secuencias de  $V_{HH}$  naturales (es decir, de una especie adecuada de Camélidos) o secuencias de  
45 aminoácidos sintéticas o semisintéticas o Nanobodies (o ISV), que incluyen, pero no se limitan a, Nanobodies (o ISV) o secuencias  $V_{HH}$  parcialmente humanizados, Nanobodies (o ISV) o secuencias  $V_{HH}$  totalmente humanizados, secuencias camelizadas de dominios variables de cadena pesada, así como Nanobodies (o ISV) que se han obtenido por las técnicas mencionadas en el presente documento.

50 Así, en un aspecto específico, pero no limitante, la invención se refiere a un Nanobody (o ISV) humanizado, que consiste en 4 regiones de entramado (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente), en las que CDR1 a CDR3 son como se define en el presente documento y en las que dicho Nanobody (o ISV) humanizado comprende al menos una sustitución humanizante (como se define en el presente documento), y, en particular, al menos una sustitución humanizante en al menos una de sus secuencias de entramado (como se define en el presente documento).

55 En otro aspecto preferido, pero no limitante, la invención se refiere a un Nanobody (o ISV) en el que las secuencias de CDR tienen al menos 70 % de identidad de aminoácidos, preferiblemente al menos 80 % de identidad de aminoácidos, más preferiblemente al menos 90 % de amino identidad de ácido, tal como 95 % de identidad de aminoácidos o más o incluso esencialmente 100 % de identidad de aminoácidos con las secuencias de CDR de al

5 menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1). Este grado de identidad de aminoácidos puede determinarse, por ejemplo, determinando el grado de identidad de aminoácidos (de la manera descrita en el presente documento) entre dicho Nanobody (o ISV) y una o más de las secuencias de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1), en el que los restos de aminoácidos que forman las regiones de entramado no se tienen en cuenta. Dichos Nanobodies (o ISV) pueden ser como se describe adicionalmente en el presente documento.

10 En otro aspecto preferido, pero no limitante, la invención se refiere a un Nanobody (o ISV) con una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1) o del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos que tienen más de 80 %, preferiblemente más de 90 %, más preferiblemente más de 95 %, tal como 99 % o más de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1).

15 Será evidente para el experto que los Nanobodies (o ISV) que se mencionan en el presente documento como “preferido” (o “más preferido”, “incluso más preferido”, etc.) también son preferidos (o más preferidos, o incluso más preferido, etc.) para uso en los polipéptidos descritos en el presente documento. Por ello, los polipéptidos que comprenden o consisten esencialmente en uno o más “preferidos”. Los Nanobodies (o ISV) de la invención generalmente serán preferidos, y los polipéptidos que comprenden o consisten esencialmente en uno o más Nanobodies “más preferidos” (o ISV) de la invención generalmente serán más preferidos, etc.

20 Generalmente, proteínas o polipéptidos que comprenden o consisten esencialmente en un único Nanobody (o ISV) (tal como un único Nanobody (o ISV) de la invención) se denominará en el presente documento proteínas o polipéptidos “monovalentes” o como “construcciones monovalentes”. Proteínas y polipéptidos que comprenden o consisten esencialmente en dos o más Nanobodies (o ISV) (tales como al menos dos Nanobodies (o ISV) de la invención o al menos un Nanobody (o ISV) de la invención y al menos otro Nanobody (o ISV)) serán referidos en el presente documento como proteínas o polipéptidos “multivalentes” o como “construcciones multivalentes”, y estos pueden proporcionar ciertas ventajas en comparación con los Nanobodies (o ISV) monovalentes correspondientes de la invención. Algunos ejemplos no limitantes de tales construcciones multivalentes resultarán evidentes a partir de la descripción adicional en el presente documento.

30 Según un aspecto específico, pero no limitante, un polipéptido de la invención comprende o consiste esencialmente en al menos dos Nanobodies (o ISV) de la invención, tales como dos o tres Nanobodies (o ISV) de la invención. Como se describe adicionalmente en el presente documento, tales construcciones multivalentes pueden proporcionar ciertas ventajas en comparación con una proteína o polipéptido que comprende o consiste esencialmente en un solo Nanobody (o ISV) de la invención, tal como una avidin muy mejorada para cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas. Dichas construcciones multivalentes resultarán evidentes para el experto basado en la divulgación del presente documento.

35 Según otro aspecto específico, pero no limitante, un polipéptido de la invención comprende o consiste esencialmente en al menos un Nanobody (o ISV) de la invención y al menos otra unidad de unión (es decir, dirigida contra otro epítipo, antígeno, diana, proteína o polipéptido), que preferiblemente también es un Nanobody (o ISV). Dichas proteínas o polipéptidos también se denominan en el presente documento proteínas o polipéptidos “multiespecíficos” o como “construcciones multiespecíficas”, y pueden proporcionar ciertas ventajas en comparación con los correspondientes Nanobodies monovalentes (o ISV) de la invención (como será evidente a partir de la discusión adicional en el presente documento de algunas construcciones multiespecíficas preferidas, pero no limitantes). Dichas construcciones multiespecíficas resultarán evidentes para el experto basado en la divulgación del presente documento.

45 Según otro aspecto más específico, pero no limitante, un polipéptido de la invención comprende o consiste esencialmente en al menos un Nanobody (o ISV) de la invención, opcionalmente uno o más Nanobodies adicionales (o ISV), y al menos otra secuencia de aminoácido (tal como una proteína o polipéptido) que confiere al menos una propiedad deseada al Nanobody (o ISV) de la invención y/o a la proteína de fusión resultante. De nuevo, tales proteínas de fusión pueden proporcionar ciertas ventajas en comparación con los Nanobodies (o ISV) monovalentes correspondientes de la invención. Algunos ejemplos no limitantes de tales secuencias de aminoácidos y de tales construcciones de fusión resultarán evidentes a partir de la descripción adicional en el presente documento.

50 También es posible combinar dos o más de los aspectos anteriores, por ejemplo, para proporcionar una construcción biespecífica trivalente que comprende dos Nanobodies (o ISV) de la invención y otro Nanobody (o ISV), y opcionalmente una o más secuencias de aminoácidos adicionales. Otros ejemplos de tales construcciones, así como algunas construcciones que son particularmente preferidas dentro del contexto de la presente invención, resultarán evidentes de la descripción adicional del presente documento.

55 En las construcciones anteriores, los uno o más Nanobodies (o ISV) y/u otras secuencias de aminoácidos pueden enlazarse directamente entre sí y/o unirse de forma adecuada entre sí a través de una o más secuencias enlazadoras. Algunos ejemplos adecuados, pero no limitantes, de tales enlazadores resultarán evidentes de la descripción adicional del presente documento.

En un aspecto específico de la invención, un Nanobody (o ISV) de la invención o un compuesto, construcción o polipéptido de la invención que comprende al menos un Nanobody (o ISV) de la invención puede tener un aumento de la vida media, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente de la invención. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de dichos Nanobodies (o ISV), compuestos y polipéptidos resultarán evidentes para el experto basado en la divulgación adicional en el presente documento y, por ejemplo, comprenden secuencias de Nanobodies (o ISV) o polipéptidos de la invención que han sido modificados químicamente para aumentar la vida media de los mismos (por ejemplo, mediante pegilación); secuencias de aminoácidos de la invención que comprenden al menos un sitio de unión adicional para unirse a una seroproteína (tal como seroalbúmina, véase por ejemplo el documento EP 0 368 684 B1, página 4); o polipéptidos de la invención que comprenden al menos un Nanobody (o ISV) de la invención que está enlazado al menos a una fracción (y, en particular, al menos una secuencia de aminoácidos) que aumenta la vida media del Nanobody (o ISV) de la invención. Ejemplos de polipéptidos de la invención que comprenden dichos restos que amplían la vida media o secuencias de aminoácidos resultarán evidentes para el experto basado en la divulgación adicional en el presente documento; y por ejemplo incluyen, sin limitación, polipéptidos en los que los uno o más Nanobodies (o ISV) de la invención se enlazan de forma adecuada a una o más seroproteínas o fragmentos de las mismas (como seroalbúmina o fragmentos adecuados de las mismas) o a una o más unidades de unión que pueden unirse a seroproteínas (como, por ejemplo, Nanobodies (o ISV) o anticuerpos de dominio (único) que pueden unirse a seroproteínas tales como seroalbúmina, seroinmunoglobulinas tales como IgG o transferrina); polipéptidos en los que un Nanobody (o ISV) de la invención está unido a una parte Fc (tal como un Fc humano) o una parte adecuada o fragmento de la misma; o polipéptidos en los que los uno o más Nanobodies (o ISV) de la invención están enlazados de forma adecuada a una o más pequeñas proteínas o péptidos que pueden unirse a seroproteínas (tal como, sin limitación, las proteínas y péptidos descritos en los documentos WO 91/01743, WO 01/45746, WO 02/076489 y la solicitud provisional de EE. UU. de Ablynx N.V. titulada "*Peptides capable of binding to serum proteins*" de Ablynx N.V. presentada el 5 de diciembre de 2006 (véase también el documento WO 2008/068280 A1).

De nuevo, como será evidente para el experto, tales Nanobodies (o ISV), compuestos, construcciones o polipéptidos pueden contener uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión adicionales, tal como una o más secuencias de aminoácidos adicionales y en uno o más Nanobodies adicionales (o ISV) (es decir, no dirigidos contra ninguna de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas), para proporcionar una construcción tri- del Nanobody (o ISV) multiespecífico.

En general, los Nanobodies (o ISV) de la invención (o compuestos, construcciones o polipéptidos que comprenden los mismos) con un aumento de la vida media tienen preferiblemente una vida media que es al menos 1,5 veces, preferiblemente al menos 2 veces, tal como al menos 5 veces, por ejemplo, al menos 10 veces o más de 20 veces, mayor que la vida media de la secuencia de aminoácidos correspondiente de la invención *per se*. Por ejemplo, los Nanobodies (o ISV), compuestos, construcciones o polipéptidos de la invención con un aumento de la vida media pueden tener una vida media que aumenta en más de 1 hora, preferiblemente en más de 2 horas, más preferiblemente en más de 6 horas, tal como en más de 12 horas, o incluso en más de 24, 48 o 72 horas, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente de la invención *per se*.

En un aspecto preferido, pero no limitante, de la invención, tales Nanobodies (o ISV), compuestos, construcciones o polipéptidos de la invención muestran una vida media del suero en humanos de al menos aproximadamente 12 horas, preferiblemente al menos 24 horas, más preferiblemente al menos 48 horas, incluso más preferiblemente al menos 72 horas o más. Por ejemplo, compuestos o polipéptidos de la invención puede tener una vida media de al menos 5 días (tal como aproximadamente 5 a 10 días), preferiblemente al menos 9 días (tal como aproximadamente 9 a 14 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 10 días (tal como aproximadamente 10 a 15 días), o al menos aproximadamente 11 días (como aproximadamente 11 a 16 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 12 días (como aproximadamente 12 a 18 días o más), o más de 14 días (como 10 aproximadamente 14 a 19 días).

En otro aspecto de la invención, un polipéptido de la invención comprende uno o más (tal como dos o preferiblemente uno) Nanobodies (o ISV) de la invención enlazados (opcionalmente a través de una o más secuencias enlazadoras adecuadas) a una o más (tal como dos y preferiblemente una) secuencias de aminoácidos que permiten que el polipéptido resultante de la invención cruce la barrera hematoencefálica. En particular, dichas una o más secuencias de aminoácidos que permiten que el polipéptido resultante de la invención cruce la barrera hematoencefálica puede ser uno o más (tal como dos y preferiblemente uno) Nanobodies (o ISV), tales como los Nanobodies (o ISV) descritos en el documento WO 02/057445, de los que FC44 (SEC ID N°: 189 del documento WO 06/040153) y FC5 (SEC ID N°: 190 del documento WO 06/040154) son ejemplos preferidos.

En particular, los polipéptidos que comprenden uno o más Nanobodies (o ISV) de la invención son preferiblemente tales que:

- se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro (es decir, con una constante de asociación ( $K_A$ ) de  $10^5$  a  $10^{12}$  litros/mol o más, y preferiblemente de  $10^7$  a  $10^{12}$  litros/mol o más, y más preferiblemente de  $10^8$  a  $10^{12}$  litros/mol);

y/o tal que:

- se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de  $k_{on}$  de entre  $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y aproximadamente  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , tal como entre  $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ;

5 y/o tal que:

- se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de  $k_{off}$  entre  $1 \text{ s}^{-1}$  ( $t_{1/2} = 0,69 \text{ s}$ ) y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$  (que proporciona un complejo casi irreversible con un  $t_{1/2}$  de días múltiples), preferiblemente entre  $10^{-2} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , como entre  $10^{-4} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ .

- 10 Preferiblemente, un polipéptido que contiene solo una secuencia de aminoácidos de la invención es preferiblemente tal que se unirá a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad menor de 500 nM, preferiblemente menor de 200 nM, más preferiblemente menor de 10 nM, más preferiblemente menor de 1 nM, tal como menor de 500 pM. A este respecto, será evidente para el experto que un polipéptido que contiene dos o más Nanobodies (o ISV) de la invención se puede unir a cualquiera de la IL-17A, 15 IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas combinaciones del mismo con una mayor avidéz, en comparación con un polipéptido que contiene solo una secuencia de aminoácidos de la invención.

Algunos valores  $CI_{50}$  preferidos para la unión de las secuencias de aminoácidos o polipéptidos de la invención a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, resultarán evidentes de la descripción adicional y los ejemplos de este documento.

- 20 Otro aspecto de esta invención se refiere a un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos de la invención (tal como un Nanobody (o ISV) de la invención) o un polipéptido de la invención que comprende el mismo. De nuevo, como se describe, en general, en el presente documento para los ácidos nucleicos de la invención, dicho ácido nucleico puede estar en forma de una construcción genética, como se define en el presente documento.

- 25 En otro aspecto, la invención se refiere a un anfitrión o célula anfitriona que expresa o que es capaz de expresar una secuencia de aminoácidos (tal como un Nanobody (o ISV)) de la invención y/o un polipéptido de la invención que comprende la misma; y/o que contiene un ácido nucleico de la invención. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de tales anfitriones o células anfitrionas resultará evidente de la descripción adicional en el presente documento.

- 30 Otro aspecto de la invención se refiere a un producto o composición que contiene o que comprende al menos una secuencia de aminoácidos de la invención, al menos un polipéptido de la invención y/o al menos un ácido nucleico de la invención, y opcionalmente uno o más componentes adicionales de tales composiciones conocidos *per se*, es decir, dependiendo del uso previsto de la composición. Tal producto o composición puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica (como se describe en el presente documento), una composición veterinaria o un producto o composición para uso diagnóstico (como también se describe en el presente documento). Algunos ejemplos 35 preferidos, pero no limitantes, de tales productos o composiciones resultarán evidentes de la descripción adicional en el presente documento.

- La invención se refiere adicionalmente a procedimientos para preparar o generar las secuencias de aminoácidos, compuestos, construcciones, polipéptidos, ácidos nucleicos, células anfitrionas, productos y composiciones descritas en el presente documento. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de tales procedimientos resultarán 40 evidentes de la descripción adicional en el presente documento.

- La invención se refiere además a aplicaciones y usos de las secuencias de aminoácidos, compuestos, construcciones, polipéptidos, ácidos nucleicos, células anfitrionas, productos y composiciones descritos en el presente documento, así como a procedimientos para la prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Algunas 45 aplicaciones y usos preferidos, pero no limitantes, resultarán evidentes de la siguiente divulgación del presente documento.

Otros aspectos, realizaciones, ventajas y aplicaciones de la invención resultarán también evidentes de la descripción adicional en lo sucesivo.

- 50 En general, debe señalarse que el término Nanobody (o ISV) como se usa en el presente documento en su sentido más amplio no está limitado a una fuente biológica específica o a un procedimiento específico de preparación. Por ejemplo, como se analizará con más detalle más adelante, los Nanobodies (o ISV) de la invención pueden obtenerse, en general, por cualquiera de las técnicas (1) a (8) mencionadas en las páginas 61 y 62 del documento WO 08/020079, o cualquier otra técnica adecuada conocida *per se*. Una clase preferida de Nanobodies (o ISV) corresponde a los dominios  $V_{HH}$  de anticuerpos de cadena pesada de origen natural dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Como se describe adicionalmente en el 55 presente documento, tales secuencias de  $V_{HH}$  pueden generalmente generarse u obtenerse inmunizando de forma

adecuada una especie de Camélido con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas (es decir para generar una respuesta inmunitaria y/o anticuerpos de cadena pesada dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas), obteniendo una muestra biológica adecuada de dicho camélido (tal como una muestra de sangre, muestra de suero o muestra de células B), y generar secuencias  $V_{HH}$  dirigidas contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, a partir de dicha muestra, usando cualquier técnica adecuada conocida *per se*. Dichas técnicas serán evidentes para el experto y/o se describen adicionalmente en el presente documento.

Como alternativa, dichos dominios  $V_{HH}$  de origen natural contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, pueden obtenerse a partir de las bibliotecas sin experimentación previa de secuencias de Camélido  $V_{HH}$ , por ejemplo cribando dicha biblioteca usando cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o al menos una parte, fragmento, determinante antigénico o epítipo del mismo usando una o más técnicas de selección conocidos *per se*. Dichas bibliotecas y técnicas se describen, por ejemplo, en los documentos WO 99/37681, WO 01/90190, WO 03/025020 y WO 03/035694. Como alternativa, se pueden usar bibliotecas sintéticas o semisintéticas mejoradas derivadas de bibliotecas  $V_{HH}$  sin experimentación previa, tales como bibliotecas  $V_{HH}$  obtenidas de bibliotecas  $V_{HH}$  sin experimentación previa por técnicas tales como mutagénesis aleatoria y/o reforma de la CDR, como se describe, por ejemplo, en el documento WO 00/43507.

Por ello, en otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para generar Nanobodies (o ISV), que están dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas combinaciones de éstas. En un aspecto, dicho procedimiento al menos comprende los pasos de:

- a) proporcionar un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de Nanobody (o ISV); y
- b) cribar dicho conjunto, colección o biblioteca de secuencias de Nanobody (o ISV) para secuencias de Nanobody (o ISV) que pueda unirse y/o tener afinidad por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas combinaciones de éstas;

y

- c) aislar el Nanobody (o ISV) o Nanobodies (o ISV) que puede unir y/o tener afinidad por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.

En dicho procedimiento, conjunto, colección o biblioteca de secuencias de Nanobody (o ISV) puede ser un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de Nanobody (o ISV) sin experimentación previa; un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de Nanobody (o ISV) sintéticas o semisintéticas; y/o un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de Nanobody (o ISV) que se han sometido a una maduración de la afinidad.

En un aspecto preferido de este procedimiento, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de Nanobody (o ISV) puede ser un conjunto, colección o biblioteca de mecanismos inmunitarios de secuencias de Nanobody (o ISV), y, en particular, un conjunto, colección o biblioteca de mecanismos inmunitarios de secuencias  $V_{HH}$ , que se han derivado de una especie de Camélido que se ha inmunizado de forma adecuada con IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o con un determinante antigénico adecuado basado en ellos o un derivado de los mismos, tal como una parte, fragmento, región, dominio, bucle u otro epítipo antigénico de la misma. En un aspecto particular, dicho determinante antigénico puede ser una parte extracelular, región, dominio, bucle u otro epítipo o epítopos extracelulares.

En los procedimientos anteriores, el conjunto, colección o biblioteca de Nanobody (o ISV) o de secuencias  $V_{HH}$  puede mostrarse en un fago, fagémido, ribosoma o microorganismo adecuado (tal como levadura), para facilitar el cribado. Los procedimientos, técnicas y organismos para la visualización y cribado de secuencias (un conjunto, colección o biblioteca de) Nanobody (o ISV) serán evidentes para el experto en la técnica, por ejemplo, sobre la base de la divulgación adicional en el presente documento. También se hace referencia al documento WO 03/054016 y a la revisión de Hoogenboom en Nature Biotechnology, 23, 9, 1105-1116 (2005).

En otro aspecto, el procedimiento para generar secuencias de Nanobody (o ISV) comprende al menos los pasos de:

- a) proporcionar una colección o muestra de células derivadas de una especie de Camélido que expresa secuencias de inmunoglobulina;
- b) cribar dicha colección o muestra de células para (i) células que expresan una secuencia de inmunoglobulina que puede unirse y/o tener afinidad por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas; y (ii) células que expresan anticuerpos de cadena pesada, en los que los subpasos (i) y (ii) se pueden realizar como un solo paso de cribado o en cualquier orden adecuado como dos pasos de cribado separados, para proporcionar al menos una célula que exprese un anticuerpo de cadena pesada que pueda unirse a y/o tener afinidad por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas;

y

- c) bien (i) aislando de dicha célula la secuencia  $V_{HH}$  presente en dicho anticuerpo de cadena pesada; o (ii) aislar de dicha célula una secuencia de ácido nucleico que codifique la secuencia  $V_{HH}$  presente en dicho anticuerpo de cadena pesada, seguido de la expresión de dicho dominio  $V_{HH}$ .

5 En el procedimiento según este aspecto, la colección o muestra de células puede ser, por ejemplo, una colección o muestra de células B. Además, en este procedimiento, la muestra de células puede derivarse de un camélido que se ha inmunizado de forma adecuada con IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o un determinante antigénico adecuado basado en ellos o un derivado de la misma, tal como una parte, fragmento, región, dominio, bucle u otro epítipo antigénico de la misma. En un aspecto particular, dicho determinante antigénico puede ser una parte extracelular, región, dominio, bucle u otro epítipo o epítopos extracelulares.

10 El procedimiento anterior puede realizarse de cualquier manera adecuada, como será evidente para el experto. Se hace referencia, por ejemplo, a los documentos EP 0 542 810, WO 05/19824, WO 04/051268 y WO 04/106377. El cribado del paso b) se realiza preferiblemente usando una técnica de citometría de flujo tal como FACS. Para esto, se hace referencia, por ejemplo, a Lieby y col., Blood, vol. 97, N°. 12, 3820. Se hace referencia particular a la técnica denominada "Nanoclone®" descrita en la solicitud internacional WO 06/079372 por Ablynx N.V.

15 En otro aspecto, el procedimiento para generar una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, puede comprender al menos los pasos de:

- a) proporcionar un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifican anticuerpos de cadena pesada o secuencias de Nanobody (o ISV);
- 20 b) cribado de dicho conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico para secuencias de ácido nucleico que codifican un anticuerpo de cadena pesada o una secuencia de Nanobody (o ISV) que puede unirse y/o tener afinidad por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas;

y

- c) aislar dicha secuencia de ácido nucleico, seguido de la expresión de la secuencia de  $V_{HH}$  presente en dicho anticuerpo de cadena pesada o expresando dicha secuencia de Nanobody (o ISV), respectivamente.

25 En un procedimiento de este tipo, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifican anticuerpos de cadena pesada o las secuencias de Nanobody (o ISV) pueden ser, por ejemplo, un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifican un conjunto sin experimentación previa, colección o biblioteca de anticuerpos de cadena pesada o secuencias  $V_{HH}$ ; un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifican un conjunto sintético o semisintético, colección o biblioteca de

30 secuencias de Nanobody (o ISV); y/o un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que codifican un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de Nanobody (o ISV) que se han sometido a maduración de la afinidad.

En un aspecto preferido de este procedimiento, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico puede ser un conjunto de mecanismos inmunitarios, colección o biblioteca de secuencias de ácido nucleico que

35 codifican anticuerpos de cadena pesada o secuencias  $V_{HH}$  derivadas de un Camélido que se ha inmunizado de forma adecuada con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o con un determinante antigénico adecuado basado en ellos o derivado de ellos, tal como una parte, fragmento, región, dominio, bucle u otro epítipo antigénico del mismo. En un aspecto particular, dicho determinante antigénico puede ser una parte, región, dominio, bucle extracelular u otro epítipo o epítopos extracelulares.

40 En los procedimientos anteriores, el conjunto, colección o biblioteca de secuencias de nucleótidos pueden mostrarse en un fago, fagémido, ribosoma o microorganismo adecuado (tal como levadura), para facilitar el cribado. Los procedimientos, técnicas y organismos anfitriones adecuados para visualizar y cribar (un conjunto, colección o biblioteca de) secuencias de nucleótidos que codifican secuencias de aminoácidos serán evidentes para el experto en la técnica, por ejemplo sobre la base de la divulgación adicional en el presente documento. También se hace

45 referencia al documento WO 03/054016 y a la revisión de Hoogenboom en Nature Biotechnology, 23, 9, 1105-1116 (2005).

Como será evidente para el experto, el paso de cribado de los procedimientos descritos en el presente documento también se puede realizar como un paso de selección. Por consiguiente, el término "cribado" tal como se usa en la

50 presente descripción puede comprender selección, cribado o cualquier combinación adecuada de técnicas de selección y/o cribado. Además, cuando se usa un conjunto, colección o biblioteca de secuencias, puede contener cualquier número adecuado de secuencias, como 1, 2, 3 o aproximadamente 5, 10, 50, 100, 500, 1.000, 5.000,  $10^4$ ,  $10^5$ ,  $10^6$ ,  $10^7$ ,  $10^8$  o más secuencias.

Además, una o más o todas las secuencias en los anteriores conjunto, colección o biblioteca de secuencias de aminoácidos se pueden obtener o definir mediante enfoques racionales, o semiempíricos, tales como las técnicas de

55 modelado por ordenador o bioestáticas o las técnicas de extracción de datos.

Además, dicho conjunto, colección o biblioteca puede comprender una, dos o más secuencias que son variantes entre sí (p. ej., con mutaciones puntuales diseñadas o con posiciones aleatorizadas), comprometen múltiples secuencias derivadas de un conjunto diverso de secuencias diversificadas de forma natural (p. ej., biblioteca de mecanismos inmunitarios)), o cualquier otra fuente de secuencias diversas (como se describe, por ejemplo, en Hoogenboom y col., Nat Biotechnol 23: 1105, 2005 y Binz y col., Nat Biotechnol 2005, 23: 1247). Tal conjunto, colección o biblioteca de secuencias puede presentarse en la superficie de una partícula fago, un ribosoma, una bacteria, una célula de levadura, una célula de mamífero y enlazada a la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos dentro de estos vehículos. Esto hace que dicho conjunto, colección o biblioteca sea susceptible de procedimientos de selección para aislar las secuencias de aminoácidos deseadas de la invención. Más en general, cuando se presenta una secuencia en un anfitrión o célula anfitriona adecuados, también es posible (y habitual) aislar primero de dicho anfitrión o célula anfitriona una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia deseada, y luego obtener la secuencia deseada expresando de forma adecuada dicha secuencia de nucleótidos en un organismo anfitrión adecuado. De nuevo, esto puede realizarse de cualquier manera adecuada conocida *per se*, como será evidente para el experto.

Otra técnica más para obtener secuencias  $V_{HH}$  o secuencias de Nanobody (o ISV) dirigidas contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, implica la inmunización adecuada de un mamífero transgénico que sea capaz de expresar anticuerpos de cadena pesada (es decir, de generar una respuesta inmunitaria y/o anticuerpos de cadena pesada dirigidos contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas), obteniendo una muestra biológica adecuada de dicho mamífero transgénico que contiene (que codifican secuencias de ácido nucleico) dichas secuencias  $V_{HH}$  o secuencias de Nanobody (o ISV) (tales como una muestra de sangre, muestra de suero o muestra de células B), y luego generar secuencias  $V_{HH}$  dirigidas contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, comenzando desde dicha muestra, usando cualquier técnica adecuada conocida *per se* (como cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento o una técnica de hibridoma). Por ejemplo, para este propósito, pueden utilizarse ratones que expresen anticuerpos de cadena pesada y procedimientos y técnicas adicionales descritos en los documentos WO 02/085945, WO 04/049794 y WO 06/008548 y Janssens y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU., 10 de octubre de 2006; 103 (41): 15130-5. Por ejemplo, dichos ratones que expresan anticuerpos de cadena pesada pueden expresar anticuerpos de cadena pesada con cualquier dominio variable (único) adecuado, tal como dominios variables (únicos) de fuentes naturales (p. ej., dominios variables (únicos) humanos, dominios variables (únicos) de Camélido o dominios variables (único) de tiburón), así como, por ejemplo, dominios variables (únicos) sintéticos o semisintéticos.

La invención se refiere también a las secuencias de  $V_{HH}$  o Nanobody (o ISV) que se obtienen mediante los procedimientos anteriores, o, como alternativa, mediante un procedimiento que comprende uno de los procedimientos anteriores y además al menos los pasos de determinar la secuencia de nucleótidos o la secuencia de aminoácidos de dicha secuencia de  $V_{HH}$  o secuencia de Nanobody (o ISV); y de expresar o sintetizar dicha secuencia de  $V_{HH}$  o secuencia de Nanobody (o ISV) de una manera conocida *per se*, tal como mediante expresión en una célula anfitriona adecuada u organismo anfitrión o mediante síntesis química.

Como se menciona en el presente documento, una clase particularmente preferida de Nanobodies (o ISV) de la invención comprende Nanobodies (o ISV) con una secuencia de aminoácidos que corresponde a la secuencia de aminoácidos de un dominio  $V_{HH}$  de origen natural, pero que ha sido "humanizada", es decir, reemplazando uno o más restos de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de dicha secuencia  $V_{HH}$  de origen natural (y, en particular, en las secuencias de entramado) por uno o más de los restos de aminoácidos que se producen en la posición o posiciones correspondientes en un dominio  $V_H$  de un anticuerpo convencional de 4 cadenas de un ser humano (p. ej., indicado anteriormente), como se describe adicionalmente en, y usando las técnicas mencionadas, en la página 63 del documento WO 08/020079. Otra clase particularmente preferida de Nanobodies (o ISV) de la invención comprende Nanobodies (o ISV) con una secuencia de aminoácidos que corresponde a la secuencia de aminoácidos de un dominio  $V_H$  de origen natural, pero que ha sido "camelizada", es decir, reemplazando uno o más restos de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de un dominio  $V_H$  de origen natural de un anticuerpo convencional de 4 cadenas por uno o más de los restos de aminoácidos que se producen en la posición o posiciones correspondientes en un dominio  $V_{HH}$  de un anticuerpo de cadena pesada, como se describe adicionalmente en, y usando las técnicas mencionadas en la página 63 del documento WO 08/020079.

Otros procedimientos y técnicas adecuados para obtener los Nanobodies (o ISV) de la invención y/o ácidos nucleicos que codifican los mismos, partiendo de secuencias de  $V_H$  de origen natural o preferiblemente secuencias de  $V_{HH}$ , resultarán evidentes para un experto, y pueden, por ejemplo, incluir las técnicas que se mencionan en la página 64 del documento WO 08/00279. Como se menciona en el presente documento, los Nanobodies (o ISV) pueden caracterizarse en particular por la presencia de uno o más "restos de *Distintivo*" (como se describe en el presente documento) en una o más de las secuencias de entramado.

En general, los dominios variables únicos de inmunoglobulina (en particular, las secuencias  $V_{HH}$  y dominios variables únicos de inmunoglobulina optimizados en secuencia) se pueden caracterizar en particular por la presencia de uno o más "restos de *Distintivo*" (como se describe en el presente documento) en una o más de las secuencias de entramado (de nuevo, como se describe adicionalmente en el presente documento).

De este modo, en general, un dominio variable único de inmunoglobulina se puede definir como una secuencia de aminoácidos con la estructura (general)

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

5 en la que FR1 a FR4 se refieren a las regiones de entramado 1 a 4, respectivamente, y en las que CDR1 a CDR3 se refieren a las regiones determinantes de la complementariedad 1 a 3, respectivamente.

En un aspecto preferido, la invención proporciona polipéptidos que comprenden al menos un dominio variable único de inmunoglobulina que es una secuencia de aminoácidos con la estructura (general)

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

10 en la que FR1 a FR4 se refieren a las regiones de entramado 1 a 4, respectivamente, y en la que CDR1 a CDR3 se refieren a las regiones determinantes de la complementariedad 1 a 3, respectivamente, y en la que:

i) al menos uno de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se elige entre los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2 a continuación; y en que:

15 ii) dicha secuencia de aminoácidos tiene al menos 80 %, más preferiblemente 90 %, incluso más preferiblemente 95 % de identidad de aminoácidos con al menos uno de los dominios variables únicos de inmunoglobulina como se muestra en el documento WO 2009/138519 (véase SEC ID N°: 1 a 125 en el presente documento, o en el documento WO 2009/138519), en los que para los fines de determinar el grado de identidad de aminoácidos, los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR (indicadas con X en las secuencias) no se tienen en cuenta; y en que

20 iii) las secuencias de CDR son generalmente como se define adicionalmente en el presente documento (p. ej., las CDR1, CDR2 y CDR3 en una combinación como se proporciona en la Tabla (B-2), señalar que las definiciones CDR se calculan según el sistema de numeración de Kabat).

ES 2 662 371 T3

Tabla B-2: Restos Distintivo en V<sub>HH</sub>

Posición	V <sub>H3</sub> humano	Restos Distintivo
11	L, V; predominantemente L	L, S, V, M, W, F, T, Q, E, A, R, G, K, Y, N, P, I; preferiblemente L
37	V, I, F; habitualmente V	F <sup>(1)</sup> , Y, V, L, A, H, S, I, W, C, N, G, D, T, P, preferiblemente F <sup>(1)</sup> o Y
44 <sup>(8)</sup>	G	E <sup>(3)</sup> , Q <sup>(3)</sup> , G <sup>(2)</sup> , D, A, K, R, L, P, S, V, H, T, N, W, M, I; preferiblemente G <sup>(2)</sup> , E <sup>(3)</sup> o Q <sup>(3)</sup> ; lo más preferiblemente G <sup>(2)</sup> o Q <sup>(3)</sup>
45 <sup>(8)</sup>	L	L <sup>(2)</sup> , R <sup>(3)</sup> , P, H, F, G, Q, S, E, T, Y, C, I, D, V; preferiblemente L <sup>(2)</sup> o R <sup>(3)</sup>
47 <sup>(8)</sup>	W, Y	F <sup>(1)</sup> , L <sup>(1)</sup> o W <sup>(2)</sup> G, I, S, A, V, M, R, Y, E, P, T, C, H, K, Q, N, D; preferiblemente W <sup>(2)</sup> , L(1) o F(1)
83	R o K; habitualmente R	R, K <sup>(5)</sup> , T, E <sup>(5)</sup> , Q, N, S, I, V, G, M, L, A, D, Y, H; preferiblemente K o R; lo más preferiblemente K
84	A, T, D; predominantemente A	P <sup>(6)</sup> , S, H, L, A, V, I, T, F, D, R, Y, N, Q, G, E; preferiblemente P
103	W	W <sup>(4)</sup> , R <sup>(6)</sup> , G, S, K, A, M, Y, L, F, T, N, V, Q, P <sup>(6)</sup> , E, C; preferiblemente W
104	G	G, A, S, T, D, P, N, E, C, L; preferiblemente G
108	L, M o T; predominantemente L	Q, L <sup>(7)</sup> , R, P, E, K, S, T, M, A, H; preferiblemente Q o L <sup>(7)</sup>

Notas:

- (1) En particular, pero no exclusivamente, en combinación con KERE o KQRE en las posiciones 43-46.
- (2) Habitualmente como GLEW en las posiciones 44-47.
- (3) Habitualmente como KERE o KQRE en las posiciones 43-46, p. ej., como KEREL, KEREF, KQREL, KQREF, KEREG, KQREW o KQREG en las posiciones 43-47. Alternativamente, también secuencias como TERE (por ejemplo, TEREL), TQRE (por ejemplo, TQREL), KECE (por ejemplo, KECEL o KECER), KQCE (por ejemplo, KQCEL), RERE (por ejemplo, REREG), RQRE (por ejemplo, RQREL, RQREF o RQREW), QERE (por ejemplo, QEREG), QQRE (por ejemplo, QQREW, QQREL o QQREF), KGRE (por ejemplo, KGREG), KDRE (por ejemplo, KDREV) son posibles. Algunas otras secuencias posibles, pero menos preferidas incluyen, por ejemplo, DECKL y NVCEL.
- (4) Con ambos GLEW en las posiciones 44-47 y KERE o KQRE en las posiciones 43-46.
- (5) A menudo como KP o EP en las posiciones 83-84 de los dominios V<sub>HH</sub> de origen natural.
- (6) En particular, pero no exclusivamente, en combinación con GLEW en las posiciones 44-47.
- (7) Con la condición de que cuando las posiciones 44-47 son GLEW, la posición 108 siempre es Q en secuencias V<sub>HH</sub> (no humanizadas) que también contienen un W en 103.
- (8) El grupo GLEW también contiene secuencias similares a GLEW en las posiciones 44-47 como, por ejemplo, GVEW, EPEW, GLER, DQEW, DLEW, GIEW, ELEW, GPEW, EWLP, GPER, GLER y ELEW.

De nuevo, dichos dominios variables únicos de inmunoglobulina pueden derivarse de cualquier manera adecuada y de cualquier fuente adecuada, y pueden ser, por ejemplo, secuencias V<sub>HH</sub> de origen natural (es decir, de una especie adecuada de Camélidos, por ejemplo, la llama) o V<sub>H</sub> o V<sub>L</sub> sintéticas o semisintéticas (p. ej., de humano). Dichos dominios variables únicos de inmunoglobulina pueden incluir V<sub>HH</sub> "humanizadas" o si no "optimizadas en la

secuencia”, secuencias de inmunoglobulina “camelizadas” (y, en particular, secuencias de dominios variables de cadena pesada camelizadas, es decir,  $V_H$  camelizadas), así como  $V_H$  humanas,  $V_L$  humanas,  $V_{HH}$  de camélidos que han sido alterados por técnicas tal como maduración de la afinidad (por ejemplo, a partir de secuencias de inmunoglobulina de origen sintético, aleatorio o natural), injerto de CDR, recubrimiento, combinación de fragmentos derivados de diferentes secuencias de inmunoglobulinas, ensamblaje de PCR usando cebadores superpuestos, y técnicas similares para ingeniería de secuencias de inmunoglobulina bien conocidas por el experto; o cualquier combinación adecuada de cualquiera de los anteriores como se describe adicionalmente en el presente documento.

En otro aspecto preferido, pero no limitante, la invención se refiere a un Nanobody (o ISV) como se describió anteriormente, en el que las secuencias de CDR tienen al menos 70 % de identidad de aminoácidos, preferiblemente al menos 80 % de identidad de aminoácidos, más preferiblemente al menos 90 % de identidad de aminoácidos, tal como 95 % de identidad de aminoácidos o más, o incluso esencialmente 100 % de identidad de aminoácidos con las secuencias de CDR de al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1). Este grado de identidad de aminoácidos puede, por ejemplo, ser determinado mediante la determinación del grado de identidad de aminoácidos (de la manera descrita en el presente documento) entre dicho Nanobody (o ISV) y una o más de las secuencias de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1), en las que los restos de aminoácidos que forman las regiones de entramado no se tienen en cuenta. Dichos Nanobodies (o ISV) pueden ser como se describe adicionalmente en el presente documento.

Como ya se mencionó en el presente documento, otro aspecto preferido, pero no limitante, de la invención se refiere a un Nanobody (o ISV) con una secuencia de aminoácidos que se elige del grupo que consiste en las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1) o del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos que tienen más del 80 %, preferiblemente más de 90 %, más preferiblemente más de 95 %, tal como 99 % o más, de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1).

Además, en los Nanobodies (o ISV) anteriores:

i) cualquier sustitución de aminoácido (cuando no es una sustitución humanizante como se define en el presente documento) es preferiblemente, y en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1), una sustitución de aminoácidos conservativa (como se define en el presente documento);

y/o:

ii) su secuencia de aminoácidos contiene preferiblemente solo sustituciones de aminoácidos, o si no, preferiblemente, no más de 5, preferiblemente no más de 3, y más preferiblemente solo 1 o 2 supresiones o inserciones de aminoácidos, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1); y/o

iii) las CDR pueden ser CDR derivadas por medio de maduración de la afinidad, por ejemplo 5 a partir de las CDR de la secuencia de aminoácidos correspondiente de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase Tabla A-1).

Preferiblemente, las secuencias de CDR y las secuencias de FR en los Nanobodies (o ISV) de la invención son tales que los Nanobodies (o ISV) de la invención (y polipéptidos de la invención que comprenden los mismos):

i) se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro (es decir, con una constante de asociación ( $K_A$ ) de  $10^5$  a  $10^{12}$  litros/mol o más, y preferiblemente de  $10^7$  a  $10^{12}$  litros/mol o más, y más preferiblemente  $10^8$  a  $10^{12}$  litros/mol);

y/o tal que:

ii) se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad  $k_{on}$  de entre  $10^2 M^{-1} s^{-1}$  y aproximadamente  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , tal como entre  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ ;

y/o tal que:

iii) se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de  $k_{off}$  entre  $1 s^{-1}$  ( $t_{1/2} = 0,69 s$ ) y  $10^{-6} s^{-1}$  (proporcionando un complejo irreversible con un  $t_{1/2}$  de múltiples días), preferiblemente entre  $10^{-2} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , como entre  $10^{-4} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ .

Preferiblemente, las secuencias de CDR y las secuencias de FR presentes en los Nanobodies (o ISV) de la invención son tales que los Nanobodies (o ISV) de la invención se unirán a cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o L-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad menor que 500 nM, preferiblemente menor que 200 nM, más preferiblemente menor que 10 nM, tal como menos de 500 pM.

Según un aspecto no limitante de la invención, un Nanobody (o ISV) puede ser como se define en el presente documento, pero con la condición de que tenga al menos “diferencia de un aminoácido” (como se define en el presente documento) en al menos una de las regiones de entramado en comparación con la región de entramado correspondiente de un dominio  $V_H$  humano de origen natural, y, en particular, en comparación con la región de entramado correspondiente de DP-47. Más específicamente, según un aspecto no limitante de la invención, un Nanobody (o ISV) puede ser como se define en el presente documento, pero con la condición de que tenga al menos “diferencia de un aminoácido” (como se define en el presente documento) al menos en uno de los restos de Distintivo (incluidos los de las posiciones 108, 103 y/o 45) en comparación con la región de entramado correspondiente de un dominio  $V_H$  humano de origen natural, y, en particular, en comparación con la región de entramado correspondiente de DP-47. Habitualmente, un Nanobody (o ISV) tendrá al menos tal diferencia de un aminoácido con un dominio  $V_H$  de origen natural en al menos una de las FR2 y/o FR4, y, en particular, en al menos uno de los restos de Distintivo en FR2 10 y/o FR4 (de nuevo, incluidos los de las posiciones 108, 103 y/o 45).

Además, un Nanobody humanizado (o ISV) de la invención puede ser como se define en el presente documento, pero con la condición de que tenga al menos “diferencia de un aminoácido” (como se define en el presente documento) en al menos una de las regiones de entramado en comparación con la correspondiente región de entramado de un dominio  $V_{HH}$  de origen natural. Más específicamente, según un aspecto no limitante de la invención, un Nanobody humanizado (o ISV) puede ser como se define en el presente documento, pero con la condición de que tenga al menos “diferencia de un aminoácido” (como se define en el presente documento) en al menos uno de los restos de Distintivo (incluidos los de las posiciones 108, 103 y/o 45) en comparación con la región de entramado correspondiente de un dominio  $V_{HH}$  de origen natural. Habitualmente, un Nanobody humanizado (o ISV) tendrá al menos una de tales diferencias de aminoácidos con un dominio  $V_{HH}$  que aparece de forma natural en al menos una de las FR2 y/o FR4, y, en particular, en al menos uno de los restos de Distintivo en FR2 y/o FR4 (de nuevo, incluidos los de las posiciones 108, 103 y/o 45).

Como será evidente a partir de la divulgación del presente documento, también está dentro del alcance de la invención usar análogos, mutantes, variantes, alelos, homólogos y ortólogos naturales o sintéticos (en el presente documento denominados colectivamente “análogos”) de los Nanobodies (o ISV) de la invención como se define en el presente documento, y, en particular, análogos de los Nanobodies (o ISV) de las SEC ID N° 623 a 693 (véase la Tabla A-1). Por ello, según un aspecto de la invención, el término “Nanobody (o ISV) de la invención” en su sentido más amplio también cubre tales análogos.

En general, en tales análogos, uno o más restos de aminoácidos pueden haber sido reemplazados, suprimidos y/o agregados, en comparación con los Nanobodies (o ISV) de la invención tal como se define en el presente documento. Dichas sustituciones, inserciones o supresiones pueden realizarse en una o más de las regiones de entramado y/o en una o más de las CDR. Cuando tales sustituciones, inserciones o supresiones se realizan en una o más de las regiones entramado, se pueden hacer en uno o más de los restos de Distintivo y/o en una o más de las otras posiciones en los restos de entramado, aunque las sustituciones, inserciones o supresiones en los restos de Distintivo sean generalmente menos preferidas (a menos que estas sean sustituciones humanizantes adecuadas como se describe en el presente documento).

Por medio de ejemplos no limitantes, una sustitución puede ser, por ejemplo, una sustitución conservativa (como se describe en el presente documento) y/o un resto de aminoácido puede ser reemplazado por otro resto de aminoácido que se produce de forma natural en la misma posición en otro dominio  $V_{HH}$  (véanse las Tablas B-4 a B-7 para algunos ejemplos no limitantes de tales sustituciones), aunque la invención no se limita a ellos en general. Por ello, una cualquiera o más sustituciones, supresiones o inserciones, o cualquier combinación de las mismas, que mejoran las propiedades del Nanobody (o ISV) de la invención o que al menos no disminuyen demasiado las propiedades deseadas o el equilibrio o combinación de las propiedades deseadas del Nanobody (o ISV) de la invención (es decir, en la medida en que el Nanobody (o ISV) ya no es adecuado para su uso previsto) están incluidos dentro del alcance de la invención. El experto podrá, en general, determinar y seleccionar sustituciones, supresiones o inserciones adecuadas, o combinaciones adecuadas de las mismas, basado en la presente divulgación y, opcionalmente, después de un grado limitado de experimentación de rutina, que puede implicar, por ejemplo, introducir un número limitado de posibles sustituciones y determinar su influencia sobre las propiedades de los Nanobodies (o ISV) así obtenidos.

Por ejemplo, y dependiendo del organismo anfitrión utilizado para expresar el Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención, tales supresiones y/o sustituciones pueden diseñarse de tal manera que uno o más sitios para la modificación postraducciona (tales como uno o más sitios de glucosilación) se eliminan, como estará dentro de la capacidad del experto en la técnica. Como alternativa, las sustituciones o inserciones pueden diseñarse para introducir uno o más sitios para la unión de grupos funcionales (como se describe en el presente documento), por ejemplo, para permitir la pegilación específica de sitio (de nuevo como se describe en el presente documento).

Como se puede ver a partir de los datos sobre la entropía de  $V_{HH}$  y variabilidad de  $V_{HH}$  dados en las Tablas B-4 a B-7 anteriores, algunos restos de aminoácidos en las regiones de entramado están más conservados que otros. Generalmente, aunque la invención en su sentido más amplio no se limita a ello, cualquier sustitución, supresión o inserción se realiza preferiblemente en posiciones que están menos conservadas. Además, en general, las sustituciones de aminoácidos son preferibles a las supresiones o inserciones de aminoácidos.

Los análogos son preferiblemente tales que se pueden unir a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad (medida de forma adecuada y/o expresada como un valor  $K_D$  (real o aparente), un valor  $K_A$  (real o aparente), una velocidad  $k_{on}$  y/o un velocidad  $k_{off}$ , o, como alternativa, como un valor  $Cl_{50}$ , como se describe más en el presente documento) que es como se define en el presente documento para el Nanobody (o ISV) de la invención.

Los análogos son preferiblemente también tales que retienen las propiedades favorables de los Nanobodies (o ISV), como se describe en el presente documento.

Además, según un aspecto preferido, los análogos tienen un grado de identidad de secuencia de al menos 70 %, preferiblemente al menos 80 %, más preferiblemente al menos 90 %, tal como al menos 95 % o 99 % o más; y/o tienen preferiblemente como máximo 20, preferiblemente como máximo 10, incluso más preferiblemente como máximo 5, tal como 4, 3, 2 o solo 1 diferencia de aminoácidos (como se define en el presente documento), con uno de los Nanobodies (o ISV) de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1).

Además, las secuencias de entramado y las CDR de los análogos son preferiblemente tales que están según los aspectos preferidos definidos en el presente documento. Más generalmente, como se describe en el presente documento, los análogos tendrán (a) una Q en la posición 108; y/o (b) un aminoácido con carga o un resto de cisteína en la posición 45 y preferiblemente una E en la posición 44, y más preferiblemente E en la posición 44 y R en la posición 45; y/o (c) P, R o S en la posición 103.

Una clase preferida de análogos de los Nanobodies (o ISV) de la invención comprende Nanobodies (o ISV) que han sido humanizados (es decir, en comparación con la secuencia de un Nanobody (o ISV) de origen natural de la invención). Como se menciona en la técnica anterior citada en presente documento, dicha humanización generalmente implica reemplazar uno o más restos de aminoácidos en la secuencia de un  $V_{HH}$  de origen natural con los restos de aminoácidos que se producen en la misma posición en un dominio  $V_H$  humano, tal como un dominio  $V_{H3}$  humano. Los ejemplos de posibles sustituciones humanizantes o combinaciones de sustituciones humanizantes serán evidentes para el experto, por ejemplo, de las Tablas del presente documento, de las posibles sustituciones humanizantes mencionadas en la técnica anterior citada en el presente documento, y/o de una comparación entre la secuencia de un Nanobody (o ISV) y la secuencia de un dominio  $V_H$  humano de origen natural.

Las sustituciones humanizantes deberían elegirse de modo que los Nanobodies (o ISV) humanizados resultantes aún retengan las propiedades favorables de los Nanobodies (o ISV) tal como se define en el presente documento, y más preferiblemente tales que sean como se describe para los análogos en los párrafos anteriores. El experto en general podrá determinar y seleccionar sustituciones humanizantes adecuadas o combinaciones adecuadas de sustituciones humanizantes, basado en la divulgación del presente documento y opcionalmente después de un grado limitado de experimentación de rutina, que pueden, por ejemplo, implicar la introducción de un número limitado de posibles sustituciones humanizantes y la determinación de su influencia sobre las propiedades de los Nanobodies (o ISV) así obtenidos.

Generalmente, como resultado de la humanización, los Nanobodies (o ISV) de la invención pueden volverse más “parecidos a los humanos”, mientras que aún retienen las propiedades favorables de los Nanobodies (o ISV) de la invención como se describe en el presente documento. Como resultado, tales Nanobodies (o ISV) humanizados pueden tener varias ventajas, tales como una inmunogenicidad reducida, en comparación con los dominios  $V_{HH}$  que se producen naturalmente correspondientes. De nuevo, basado en la divulgación del presente documento y opcionalmente después de un grado limitado de experimentación rutinaria, el experto podrá seleccionar sustituciones humanizantes o combinaciones adecuadas de sustituciones humanizantes que optimicen o logren un equilibrio deseado o adecuado entre las propiedades favorables proporcionadas por las sustituciones humanizantes, por un lado, y las propiedades favorables de los dominios  $V_{HH}$  de origen natural, por otro lado.

Los Nanobodies (o ISV) de la invención se pueden humanizar de forma adecuada en cualquier resto o restos de entramado, tal como en uno o más restos de Distintivo (como se define en el presente documento) o en uno o más restos de entramado (es decir, restos no de Distintivo) o cualquier combinación adecuada de los mismos. Una sustitución humanizante preferida para Nanobodies (o ISV) del “grupo P, R, S-103” o el “grupo KERE” es Q108 en L108. Los Nanobodies (o ISV) de la “clase GLEW” también se pueden humanizar mediante una Q108 en sustitución L108, proporcionaba al menos uno de los otros restos de Distintivo contenga una sustitución de camélido (camelizante) (como se define en el presente documento). Por ejemplo, como se mencionó anteriormente, una clase particularmente preferida de Nanobodies humanizados (o ISV) tiene GLEW o una secuencia de tipo GLEW en las posiciones 44-47; P, R o S (y, en particular, R) en la posición 103, y una L en la posición 108.

Los humanizados y otros análogos, y las secuencias de ácidos nucleicos que codifican los mismos, se pueden proporcionar de cualquier manera conocida *per se*, por ejemplo, usando una o más de las técnicas mencionadas en las páginas 103 y 104 del documento WO 08/020079.

También, además de las sustituciones humanizantes descritas en el presente documento, las secuencias de aminoácidos de la invención pueden contener una o más sustituciones diferentes/adicionales. De nuevo, algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de tales sustituciones adicionales resultarán evidentes de la descripción

adicional en el presente documento y, por ejemplo, pueden incluir (y preferiblemente consistir esencialmente en) una o más de las siguientes sustituciones:

- (a) uno o más sustituciones de aminoácidos conservativas; y/o
- 5 (b) una o más sustituciones en las que un resto de aminoácido "camélido" en una posición determinada es reemplazado por un diferente resto de aminoácido "camélido" que aparece en dicha posición, para lo cual se hace referencia, por ejemplo, a Tablas A-6 a A-9 de PCT/EP2008/066365 (publicado el 4 de junio de 2009 como WO 09/068627), que mencionan los diversos restos de Camélido que aparecen como cada posición de aminoácido en  $V_{HH}$  de tipo salvaje. Dichas sustituciones pueden incluso comprender sustituciones adecuadas de un resto de aminoácido que aparece en una posición de Distintivo con otro resto de aminoácido que aparece
- 10 en una posición de Distintivo en un  $V_{HH}$  de tipo salvaje (para lo cual se hace referencia a las Tablas A-6 a A-9 de PCT/EP2008/066365 (publicado como WO 09/068627)); y/o
- (c) una o más sustituciones que mejoran las (otras) propiedades de la proteína, tales sustituciones que mejoran la estabilidad a largo plazo y/o las propiedades durante el almacenamiento de la proteína. Estos pueden ser, por ejemplo y sin limitación, sustituciones que evitan o reducen los casos de oxidación (por ejemplo, de restos de metionina); que evitan o reducen la formación de piroglutamato; y/o que evitan o reducen la isomerización o desamidación de ácidos aspárticos o asparaginas (por ejemplo, de motivos DG, DS, NG o NS). Para tales sustituciones, se hace referencia, por ejemplo, a la solicitud internacional WO 09/095235, que es dirigido generalmente a procedimientos para estabilizar dominios variables únicos de inmunoglobulina por medio de tales sustituciones, y también proporciona algún ejemplo específico de sustituciones adecuadas (véanse, por ejemplo, las páginas 4 y 5 y las páginas 10 a 15). Un ejemplo de tal sustitución puede ser reemplazar un motivo NS en las posiciones 82a y 82b con un motivo NN (consúltese la Tabla B-6 de la presente descripción);
- 15 (d) una o más sustituciones que mejoran los niveles de expresión en una célula anfitriona u organismo anfitrión previsto y/u otras propiedades que son relevantes para la producción/expresión en una célula anfitriona u organismo anfitrión deseado. Estos también pueden incluir, por ejemplo, sustituciones que eliminan sitios posibles para la modificación postraducciona (no deseada) y/o que de otro modo reducen la modificación postraducciona (no deseada) (como, por ejemplo y sin limitación, posible glucosilación o fosforilación), dependiendo de la célula anfitriona u organismo anfitrión que se utilizará para la expresión/producción; y también, por ejemplo, la eliminación de sitios que puedan ser sensibles a la escisión proteolítica (de nuevo, dependiendo de la célula anfitriona u organismo anfitrión que se utilice).
- 20 Algunos ejemplos específicos, pero no limitantes, de secuencias de aminoácidos humanizadas y/u optimizadas en las secuencias de la invención se dan en la Figura 7 y en las SEC ID N°: 760 a 825, y cada uno de éstos forma un aspecto adicional de la presente invención. Basado en la descripción adicional en el presente documento, el experto podrá proporcionar otras secuencias de aminoácidos de la invención humanizadas y/u optimizadas en la secuencia.
- 25 La Figura 8 y las SEC ID N°: 826 a 837 dan algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de polipéptidos de la invención basados en secuencias de aminoácidos de la invención humanizadas y/u optimizadas en la secuencia en forma de bloques de construcción, y cada una de estas forman un aspecto adicional de la presente invención. Basado en la descripción adicional en el presente documento, el experto podrá proporcionar otros compuestos y/o polipéptidos de la invención que se basan en secuencias de aminoácidos de la invención humanizadas y/u optimizadas en la secuencia.
- 30 Como se menciona allí, también será evidente para el experto que los Nanobodies (o ISV) de la invención (incluidos sus análogos) pueden diseñarse y/o prepararse a partir de secuencias de  $V_H$  humanas (es decir, secuencias de aminoácidos o las correspondientes secuencias de nucleótidos), tales como, por ejemplo, de secuencias  $V_{H3}$  humanas tales como DP-47, DP-51 o DP-29, es decir, introduciendo una o más sustituciones de camelización (es decir, cambiando uno o más restos aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de dicho dominio  $V_H$  humano en los restos de aminoácidos que se producen en la posición correspondiente en un dominio  $V_{HH}$ ), para proporcionar la secuencia de un Nanobody (o ISV) de la invención y/o para conferir las propiedades favorables de un Nanobody (o ISV) a la secuencia así obtenida. De nuevo, esto se puede realizar, generalmente, utilizando los diversos procedimientos y técnicas a los que se hace referencia en el párrafo anterior, usando una secuencia de aminoácidos y/o una secuencia de nucleótidos para un dominio  $V_H$  humano como punto de partida.
- 35 Algunas sustituciones de camelización preferidas, pero no limitantes, pueden derivarse de las Tablas B-4 - B-7. También será evidente que las sustituciones camelizante en uno o más de los restos de Distintivo tendrán, generalmente, una mayor influencia en las propiedades deseadas que las sustituciones en una o más de las otras posiciones de aminoácidos, aunque ambas y cualquier combinación adecuada de las mismas están incluidas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, es posible introducir una o más sustituciones de camelización que ya confieren al menos algunas de las propiedades deseadas, y luego introducir sustituciones de camelización adicionales que mejoran adicionalmente dichas propiedades y/o confieren propiedades favorables adicionales. De nuevo, el experto podrá, en general, determinar y seleccionar sustituciones de camelización adecuadas o combinaciones adecuadas de sustituciones de camelización, basadas en la presente descripción y opcionalmente después de un grado limitado de experimentación de rutina, que puede implicar, por ejemplo, la introducción de un
- 40
- 45
- 50
- 55

número limitado de posibles sustituciones de camelización y la determinación si las propiedades favorables de los Nanobodies (o ISV) se obtienen o mejoran (es decir, se comparan con el dominio  $V_H$  original).

En general, sin embargo, tales sustituciones de camelización son preferiblemente tales que la secuencia de aminoácidos resultante al menos contiene (a) una Q en la posición 108; y/o (b) un aminoácido con carga o un resto de cisteína en la posición 45 y preferiblemente también una E en la posición 44, y más preferiblemente E en la posición 44 y R en la posición 45; y/o (c) P, R o S en la posición 103; y opcionalmente una o más sustituciones de camelización adicionales. Más preferiblemente, las sustituciones de camelización son tales que dan como resultado un Nanobody (o ISV) de la invención y/o en un análogo del mismo (como se define en el presente documento), tal como en un análogo humanizado y/o preferiblemente en un análogo que es como se define en los párrafos anteriores.

Los Nanobodies (o ISV) también se pueden derivar de dominios  $V_H$  mediante la incorporación de sustituciones que son raras en la naturaleza, pero, no obstante, estructuralmente compatibles con el pliegue del dominio  $V_H$ . Por ejemplo, pero sin ser limitantes, estas sustituciones pueden incluir uno o más de los siguientes: Gly en la posición 35, Ser, Val o Thr en la posición 37, Ser, Thr, Arg, Lys, His, Asp o Glu en la posición 39, Glu o His en la posición 45, Trp, Leu, Val, Ala, Thr o Glu en la posición 47, S o R en la posición 50. (Barthelemy y col., J Biol Chem. 8 de febrero de 2008; 283 (6): 3639-54. Epub 2007 Nov 28).

Como también será evidente a partir de la divulgación del presente documento, también está dentro del alcance de la invención usar partes o fragmentos, o combinaciones de dos o más partes o fragmentos, de los Nanobodies (o ISV) de la invención como se define en el presente documento, y, en particular, partes o fragmentos de los Nanobodies (o ISV) de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1). Por ello, según un aspecto de la invención, el término "Nanobody (o ISV) de la invención" en su sentido más amplio también cubre dichas partes o fragmentos.

En general, dichas partes o fragmentos de los Nanobodies (o ISV) de la invención (incluidos análogos de los mismos) tienen secuencias de aminoácidos en las que, en comparación con la secuencia de aminoácidos del Nanobody (o ISV) de longitud completa correspondiente de la invención (o análogo del mismo), uno o más de los restos de aminoácidos en el extremo N-terminal, uno o más restos de aminoácidos en el extremo C-terminal, uno o más restos de aminoácidos internos contiguos, o cualquier combinación de éstos, se han suprimido y/o eliminado.

Las partes o fragmentos son preferiblemente tales que pueden unirse a cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad (medidas y/o expresadas de forma adecuada como un valor de  $K_D$  (real o aparente), un valor de  $K_A$  (real o aparente), una velocidad  $k_{on}$  y/o una velocidad  $k_{off}$ , o alternativamente como un valor de  $CI_{50}$ , como se describe adicionalmente en el presente documento) que es como se define en el presente documento para los Nanobodies (o ISV) de la invención.

Cualquier parte o fragmento es tal que, preferiblemente, comprende al menos 10 restos de aminoácidos contiguos, preferiblemente al menos 20 restos de aminoácidos contiguos, más preferiblemente al menos 30 restos de aminoácidos contiguos, tal como al menos 40 restos de aminoácidos contiguos, de la secuencia de aminoácidos del Nanobody de la longitud completa correspondiente (o ISV) de la invención.

Además, cualquier parte o fragmento es tal que, preferiblemente, comprende al menos una de las CDR1, CDR2 y/o CDR3, o al menos parte de las mismas (y, en particular, al menos la CDR3 o al menos parte de la misma). Más preferiblemente, cualquier parte o fragmento es tal que comprende al menos una de las CDR (y, preferiblemente, al menos la CDR3 o parte de la misma) y al menos otra CDR (es decir, CDR1 o CDR2) o al menos parte de las mismas, preferiblemente conectada por secuencia o secuencias de entramado adecuadas o al menos parte de las mismas. Más preferiblemente, cualquier parte o fragmento es tal que comprende al menos una de las CDR (y, preferiblemente, al menos la CDR3 o parte de la misma) y al menos parte de las dos CDR restantes, de nuevo conectadas, preferiblemente, por secuencia o secuencias de entramado adecuadas o al menos partes de las mismas.

Según otro aspecto particularmente preferido, pero no limitante, dicha parte o fragmento comprende al menos CDR3, tal como FR3, CDR3 y FR4 del correspondiente Nanobody (o ISV) de longitud completa de la invención, es decir, como se describe, por ejemplo, en la solicitud internacional WO 03/050531 (Lasters et al.).

Como ya se mencionó anteriormente, también es posible combinar dos o más de esas partes o fragmentos (es decir, de los mismos o diferentes Nanobodies (o ISV) de la invención), es decir, proporcionar un análogo (como se define en el presente documento) y/o proporcionar partes adicionales o fragmentos (como se define en el presente documento) de un Nanobody (o ISV) de la invención. Por ejemplo, es posible también combinar una o más partes o fragmentos de un Nanobody (o ISV) de la invención con una o más partes o fragmentos de un dominio  $V_H$  humano.

Según un aspecto preferido, las partes o fragmentos tienen un grado de identidad de secuencia de al menos 50 %, preferiblemente al menos 60 %, más preferiblemente al menos 70 %, incluso más preferiblemente al menos 80 %, tal como al menos 90 %, 95 % o 99 % o más, con uno de los Nanobodies (o ISV) de las SEC ID N°: 623 a 693 (véase la Tabla A-1).

Las partes y fragmentos, y las secuencias de ácidos nucleicos que codifican los mismos, pueden ser proporcionados

y opcionalmente combinados de cualquier manera conocida *per se*. Por ejemplo, dichas partes o fragmentos se pueden obtener insertando un codón de parada en un ácido nucleico que codifica un Nanobody (o ISV) de longitud completa de la invención, y luego expresar el ácido nucleico así obtenido de una manera conocida *per se* (p. ej., como se describe en el presente documento). Como alternativa, los ácidos nucleicos que codifican dichas partes o fragmentos se pueden obtener restringiendo de forma adecuada un ácido nucleico que codifica un Nanobody (o ISV) de longitud completa de la invención o sintetizando dicho ácido nucleico de una manera conocida *per se*. Las partes o fragmentos pueden proporcionarse también usando técnicas para la síntesis de péptidos conocidas *per se*.

La invención en su sentido más amplio comprende también derivados de los Nanobodies (o ISV) de la invención. Dichos derivados pueden obtenerse, en general, por modificación, y, en particular, por modificación química y/o biológica (p. ej., enzimática), de los Nanobodies (o ISV) de la invención y/o de uno o más de los restos de aminoácidos que forman los Nanobodies. (o ISV) de la invención.

Ejemplos de tales modificaciones, así como ejemplos de restos de aminoácidos dentro de la secuencia de Nanobody (o ISV) que pueden modificarse de esta manera (es decir, en la cadena principal de la proteína, aunque preferiblemente en una cadena lateral), procedimientos y técnicas que pueden utilizarse para introducir tales modificaciones y los posibles usos y ventajas de tales modificaciones serán evidentes para el experto.

Por ejemplo, dicha modificación puede implicar la introducción (p. ej., mediante enlace covalente o de otra manera adecuada) de uno o más grupos funcionales, restos o restos en o sobre el Nanobody (o ISV) de la invención, y, en particular, de uno o más grupos funcionales, restos o fracciones que confieren una o más propiedades o funcionalidades deseadas al Nanobody (o ISV) de la invención. El ejemplo de tales grupos funcionales será evidente para el experto.

Por ejemplo, dicha modificación puede comprender la introducción (p. ej., de enlace covalente o de cualquier otra manera adecuada) de uno o más grupos funcionales que aumentan la vida media, la solubilidad y/o la absorción del Nanobody (o ISV) de la invención, que reduce la inmunogenicidad y/o la toxicidad del Nanobody (o ISV) de la invención, que elimina o atenúa cualquiera de los efectos secundarios indeseables del Nanobody (o ISV) de la invención, y/o que confieren otras propiedades ventajosas y/o reducen las propiedades indeseadas de los Nanobodies (o ISV) y/o polipéptidos de la invención; o cualquier combinación de dos o más de los anteriores. Ejemplos de tales grupos funcionales y de técnicas para introducirlos serán evidentes para el experto y pueden comprender en general todos los grupos funcionales y técnicas mencionadas en la técnica general anterior citada en lo que antecede así como los grupos y técnicas funcionales conocidas *per se* para la modificación de proteínas farmacéuticas y, en particular, para la modificación de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos (incluidos ScFv y anticuerpos de dominio único), para lo cual se hace referencia, por ejemplo, a Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1980). Tales grupos funcionales pueden estar, por ejemplo, enlazados directamente (por ejemplo, de forma covalente) a un Nanobody (o ISV) de la invención, u opcionalmente a través de un enlazador o espaciador adecuado, como será evidente para el experto.

Una de las técnicas más ampliamente utilizadas para aumentar la vida media y/o reducir la inmunogenicidad de proteínas farmacéuticas comprende la unión de un polímero adecuado farmacológicamente aceptable, tal como poli(etilenglicol) (PEG) o derivados del mismo (tales como metoxipoli(etilenglicol)) o mPEG). En general, se puede usar cualquier forma adecuada de pegilación, tal como pegilación usada en la técnica para anticuerpos y fragmentos de anticuerpos (que incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos de dominio (único) y ScFv); se hace referencia, por ejemplo, a Chapman, Nat. Biotechnol., 54, 531-545 (2002); por Veronese y Harris, Adv. Drug Deliv. Rev. 54, 453-456 (2003), por Harris y Chess, Nat. Rev. Drug. Discov., 2 (2003) y en el documento WO 04/060965. Diversos reactivos para la pegilación de proteínas también están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Nektar Therapeutics, EE. UU.

Preferiblemente, se usa pegilación dirigida al sitio, en particular a través de un resto de cisteína (véase, por ejemplo, Yang y col., Protein Engineering, 16, 10, 761-770 (2003)). Por ejemplo, con este fin, PEG puede ser unido a un resto de cisteína de origen natural en un Nanobody (o ISV) de la invención, un Nanobody (o ISV) de la invención puede ser modificado de forma adecuada para introducir uno o más restos de cisteína para la unión de PEG, o una secuencia de aminoácidos que comprende uno o más restos de cisteína para la unión de PEG se puede fusionar al extremo con N y/o C de un Nanobody (o ISV) de la invención, todas ellas usando técnicas de ingeniería de proteínas conocidas *per se* para el experto.

Preferiblemente, para los Nanobodies (o ISV) y proteínas de la invención, se usa un PEG con un peso molecular de más de 5.000, tal como más de 10.000 y menos de 200.000, tal como menos de 100.000; por ejemplo, en el intervalo de 20.000-80.000.

Otra modificación, habitualmente menos preferida, comprende glucosilación ligada a N o ligada a O, habitualmente como parte de una modificación de cotraducción y/o postraducción dependiendo de la célula anfitriona utilizada para expresar el Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención.

Todavía otra modificación puede comprender la introducción de una o más etiquetas detectables u otros grupos o fracciones generadores de señal, dependiendo del uso previsto del Nanobody etiquetado (o ISV). Las etiquetas y

- técnicas adecuadas para unir las, usarlas y detectarlas serán evidentes para el experto, y por ejemplo incluyen, pero no se limitan a, las etiquetas fluorescentes, etiquetas fosforescentes, etiquetas quimioluminiscentes, etiquetas bioluminiscentes, radioisótopos, metales, quelatos metálicos, cationes metálicos, cromóforos y enzimas, como los mencionados en la página 109 del documento WO 08/020079. Otras etiquetas adecuadas serán evidentes para el experto y, por ejemplo, incluyen fracciones que pueden detectarse usando espectroscopía de RMN o VSG.
- Tales Nanobodies (o ISV) etiquetados y polipéptidos de la invención pueden, por ejemplo, usarse para ensayos *in vitro*, *in vivo* o *in situ* (incluyendo inmunoensayos conocidos *per se* como ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), RIA (radioinmunoensayo), EIA (inmunoensayo de enzimas) y otros “ensayos sándwich”, etc.) así como en diagnósticos *in vivo* y para obtención de imágenes, dependiendo de la elección de la etiqueta específica.
- Como será evidente para el experto, otra modificación puede implicar la introducción de un grupo quelante, por ejemplo, para quelar uno de los metales o cationes metálicos mencionados anteriormente. Los grupos quelantes adecuados incluyen, por ejemplo, sin limitación, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) o ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).
- Todavía otra modificación puede comprender la introducción de un grupo funcional que es una parte de un par de unión específico, tal como el par de unión a biotina-(estrept)avidina. Dicho grupo funcional se puede usar para unir el Nanobody (o ISV) de la invención a otra proteína, polipéptido o compuesto químico que esté unido a la otra mitad del par de unión, es decir, a través de la formación del par de unión. Por ejemplo, un Nanobody (o ISV) de la invención puede conjugarse con biotina y unirse a otra proteína, polipéptido, compuesto o vehículo conjugado con avidina o estreptavidina. Por ejemplo, dicho Nanobody (o ISV) conjugado puede usarse como un informador, por ejemplo, en un sistema de diagnóstico donde un agente que produce una señal detectable se conjuga con avidina o estreptavidina. Dichos pares de unión pueden usarse, por ejemplo, también para unir el Nanobody (o ISV) de la invención a un vehículo, que incluye vehículos adecuados para fines farmacéuticos. Un ejemplo no limitante son las formulaciones liposomales descritas por Cao y Suresh, *Journal of Drug Targeting*, 8, 4, 257 (2000). Dichos pares de unión también se pueden usar para enlazar un agente terapéuticamente activo al Nanobody (o ISV) de la invención.
- Para algunas aplicaciones, en particular para aquellas aplicaciones en las que se pretende matar una célula que expresa la diana contra el que se encuentran los Nanobodies (o ISV) de la invención dirigidos (p. ej., en el tratamiento del cáncer), o para reducir o ralentizar el crecimiento y/o la proliferación de dicha célula, los Nanobodies (o ISV) de la invención pueden también estar enlazados a una toxina o a un resto o fracción tóxica. Los ejemplos de fracciones, compuestos o restos tóxicos que se pueden enlazar a un Nanobody (o ISV) de la invención para proporcionar, por ejemplo, un compuesto citotóxico, será evidente para el experto y se pueden encontrar, por ejemplo, en la técnica anterior citada anteriormente. y/o en la descripción adicional en el presente documento. Un ejemplo es la denominada tecnología ADEPT® descrita en el documento WO 03/055527.
- Otras posibles modificaciones químicas y enzimáticas serán evidentes para el experto. Dichas modificaciones se pueden introducir también con fines de investigación (p. ej., para estudiar las relaciones entre la función y la actividad). Se hace referencia, por ejemplo, a Lundblad y Bradshaw, *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 26, 143-151 (1997).
- Preferiblemente, los derivados son tales que se unen a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad (medida y/o expresada de forma adecuada como un valor  $K_D$  (real o aparente), un valor  $K_A$  (real o aparente), una velocidad  $k_{on}$  y/o un velocidad  $k_{off}$ , o alternativamente como un valor  $CI_{50}$ , como se describe adicionalmente en el presente documento) que es como se define en el presente documento para los Nanobodies (o ISV) de la invención.
- Como se menciona anteriormente, la invención se refiere también a proteínas o polipéptidos que consisten esencialmente en o comprenden al menos un Nanobody (o ISV) de la invención. Por “consiste esencialmente en” se entiende que la secuencia de aminoácidos del polipéptido de la invención es exactamente igual a la secuencia de aminoácidos de un Nanobody (o ISV) de la invención o corresponde a la secuencia de aminoácidos de un Nanobody (o ISV) de la invención que tiene un número limitado de restos de aminoácidos, tales como 1-20 restos de aminoácidos, por ejemplo 1-10 restos de aminoácidos y preferiblemente 1-6 restos de aminoácidos, tales como 1, 2, 3, 4, 5 o 6 restos de aminoácidos, añadidos en el extremo amino terminal, en el extremo carboxi terminal, o tanto en el extremo amino terminal como en el extremo carboxi terminal de la secuencia de aminoácidos del Nanobody (o ISV).
- Dichos restos de aminoácidos pueden o no modificar, alterar o influir de otro modo sobre las propiedades (biológicas) del Nanobody (o ISV) y pueden o no añadir funcionalidad adicional al Nanobody (o ISV). Por ejemplo, tales restos de aminoácidos:
- pueden comprender un resto Met N-terminal, por ejemplo, como resultado de la expresión en una célula anfitriona heteróloga u organismo anfitrión.
  - pueden formar una secuencia señal o secuencia líder que dirige la secreción del Nanobody (o ISV) de una célula anfitriona tras la síntesis. Los péptidos líderes de secreción adecuados serán evidentes para el experto, y pueden ser como se describe adicionalmente en el presente documento. Habitualmente, dicha secuencia líder estará enlazada al extremo con N del Nanobody (o ISV), aunque la invención en su sentido más amplio no está

limitada a ello;

5 – pueden formar una secuencia o señal que permite que el Nanobody (o ISV) se dirija hacia y/o penetre o se introduzca en órganos, tejidos, células o partes o compartimentos específicos de las células, y/o que permita que el Nanobody (o ISV)) penetre o cruce una barrera biológica tal como una membrana celular, una capa celular tal como una capa de células epiteliales, un tumor que incluye tumores sólidos, o la barrera hematoencefálica. Ejemplos de tales secuencias de aminoácidos serán evidentes para el experto e incluir aquellas mencionadas en el párrafo c) en la página 112 del documento WO 08/020079.

10 – puede formar una “etiqueta”, por ejemplo, una secuencia o resto de aminoácidos que permite o facilita la purificación del Nanobody (o ISV) usando, por ejemplo, técnicas de afinidad dirigidas contra dicha secuencia o resto. Después, dicha secuencia o resto puede eliminarse (p. ej., por escisión química o enzimática) para proporcionar la secuencia Nanobody (o ISV) (con este fin, la etiqueta puede enlazarse opcionalmente con la secuencia Nanobody (o ISV) a través de una secuencia enlazadora escindible o contener un motivo escindible). Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de tales restos son múltiples restos de histidina, restos de glutatión y una etiqueta myc (véase por ejemplo la SEC ID N°: 31 del documento WO 06/12282).

15 – puede ser uno o más restos de aminoácidos que se han funcionalizado y/o que pueden servir como un sitio para la unión de grupos funcionales. Los restos de aminoácidos y grupos funcionales adecuados serán evidentes para el experto e incluyen, pero no se limitan a, los restos de aminoácidos y grupos funcionales mencionados en el presente documento para los derivados de los Nanobodies (o ISV) de la invención.

20 Según una realización, un polipéptido de la invención comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 623 a 693 y 826-838 (es decir, seleccionada de las SEC ID N° 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837 y SEC ID N° 838), en donde la secuencia de aminoácidos puede comprender hasta 6 sustituciones de único aminoácido., supresiones y/o inserciones y en donde el polipéptido, preferiblemente, se une específicamente a IL-17A y/o a IL-17-F.

30 Según otra realización, un polipéptido de la invención comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 623 a 693 y 826-838 (es decir, seleccionadas de las SEC ID N° 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640), 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837 y SEC ID N° 838), en donde la secuencia de aminoácidos puede comprender hasta 6 sustituciones, supresiones y/o inserciones de un solo aminoácido y en donde el polipéptido preferiblemente se une a IL 17A y/o IL 17-F con una Kd de menos de 5 nM y, lo más preferiblemente, con una Kd de menos de 50 pM.

40 Según una realización, un polipéptido de la invención comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 623 a 693 y 826-838 (es decir, seleccionadas de las SEC ID N° 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837 y SEC ID N° 838), en donde la secuencia de aminoácidos puede comprender hasta 3 sustituciones, supresiones y/o inserciones de un solo aminoácido, y en donde el polipéptido preferiblemente se une específicamente a IL17A y/o a IL17-F.

45 Según una realización, un polipéptido de la invención comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 836, en donde la secuencia de aminoácidos puede comprender hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o hasta 10 sustituciones, supresiones y/o inserciones de solo aminoácido y en donde el polipéptido se une, preferible y específicamente, a IL 17A y/o a IL 17-F con una Kd de menos de 5 nM y lo más preferiblemente con una Kd de menos de 50 pM.

50 Según una realización adicional, un polipéptido de la invención comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 623 a 693 y 826-838 (es decir, seleccionado de las SEC ID N° 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837 y SEC ID N° 838), en donde la secuencia de aminoácidos puede comprender hasta 6 sustituciones, supresiones y/o inserciones de solo aminoácido y en donde el polipéptido, preferiblemente, se une específicamente a SEC ID N°: 839 y/o SEC ID N°: 840, preferiblemente con una K<sub>D</sub> de menos de 5 nM y lo más preferiblemente con una K<sub>D</sub> de menos de 50 pM.

Según una realización adicional, un polipéptido de la invención comprende o consiste en una secuencia de

- aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 623 a 693 y 826-838 (es decir, seleccionada de las SEC ID N° 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837 y SEC ID N° 838), en donde la secuencia de aminoácidos puede comprender hasta 3 sustituciones, supresiones y/o inserciones de un solo aminoácido y en donde el polipéptido preferiblemente se une específicamente a SEC ID N°: 839 y/o a SEC ID N°: 840, preferiblemente con una K<sub>d</sub> de menos de 5 nM y más preferiblemente con una K<sub>d</sub> de menos de 50 pM.
- También se proporciona un polipéptido de la invención, en el que el polipéptido comprende
- 10 (i) una primera secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 640-649 (es decir, seleccionada de cualquiera de las SEC ID N° 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648 y 649), que se une específicamente a IL-17F (SEC ID N°: 840) y a un heterodímero de la IL-17A (SEC ID N°: 839) e IL-17F (SEC ID N°: 840), pero no se une específicamente a IL-17A (SEC ID N°: 839); y/o
- 15 (ii) una segunda secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 650-693 (es decir, seleccionada de cualquiera de las SEC ID N° 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693), que se une específicamente a IL-17A (SEC ID N°: 839), a IL-17F (SEC ID N°: 840) y a un heterodímero de la IL-17A (SEC ID N°: 839) e IL-17F (SEC ID N°: 840);
- 20 en donde la primera y la segunda secuencia de aminoácidos pueden comprender en total hasta 6 sustituciones, supresiones y/o inserciones de un solo aminoácido; y
- en donde dicha unión específica en cada caso se produce con una K<sub>d</sub> de menos de 5 nM.
- Según otro aspecto, un polipéptido de la invención comprende un Nanobody (o ISV) de la invención, que se une específicamente al menos a los aminoácidos L74, Y85 y N88 de la IL-17A (SEC ID N°: 839). Se ha demostrado que estos epítomos de unión tienen valor terapéutico.
- 25 Según otro aspecto, un polipéptido de la invención comprende un Nanobody (o ISV) de la invención, que se une específicamente al menos a los aminoácidos R47, R73, I86 y N89 de las IL-17F (SEC ID N°: 840). Se ha demostrado que estos epítomos de unión tienen valor terapéutico.
- Por supuesto, también se pueden usar todos los polipéptidos anteriores y son eficaces para el tratamiento de una enfermedad como se describe en el presente documento.
- 30 Según otro aspecto, un polipéptido de la invención comprende un Nanobody (o ISV) de la invención, que está fusionado en su extremo amino terminal, en su extremo carboxi terminal, o ambos en su extremo amino terminal y en su extremo carboxi terminal para al menos una secuencia de aminoácidos adicional, es decir para proporcionar una proteína de fusión que comprende dicho Nanobody (o ISV) de la invención y las una o más secuencias de aminoácidos adicionales. Dicha fusión también se denominará en el presente documento "fusión de Nanobody (o ISV)".
- 35 Las una o más secuencias de aminoácidos adicionales puede ser cualquiera de las secuencias de aminoácidos adecuadas y/o deseadas. Las secuencias de aminoácidos adicionales pueden o no modificar, alterar o, si no, influir en las propiedades (biológicas) del Nanobody (o ISV), y pueden o no agregar funcionalidad adicional al Nanobody (o ISV) o al polipéptido de la invención. Preferiblemente, la secuencia de aminoácidos adicional es tal que confiere una o más propiedades o funcionalidades deseadas al Nanobody (o ISV) o al polipéptido de la invención.
- 40 Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos adicional también puede proporcionar un segundo sitio de unión, que el sitio de unión puede dirigirse contra cualquier proteína, polipéptido, antígeno, determinante antigénico o epítomo deseado (que incluye, pero no se limita a, la misma proteína, polipéptido, antígeno, determinante antigénico o epítomo contra el que es dirigido el Nanobody (o ISV) de la invención, o una proteína, polipéptido, antígeno, determinante o epítomo antigénico diferente).
- 45 Un ejemplo de tales secuencias de aminoácidos será evidente para el experto, y puede comprender generalmente todas las secuencias de aminoácidos que se usan en fusiones peptídicas basadas en anticuerpos convencionales y fragmentos de los mismos. (incluidos, entre otros, ScFv y anticuerpos de dominio único). Se hace referencia, por ejemplo, a la revisión de Holliger y Hudson, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136 (2005).
- 50 Por ejemplo, dicha secuencia de aminoácidos puede ser una secuencia de aminoácidos que aumenta la vida media, la solubilidad o la absorción, reduce la inmunogenicidad o la toxicidad, elimina o atenúa los efectos secundarios indeseables y confiere otras propiedades ventajosas. y/o reduce las propiedades indeseadas de los polipéptidos de la invención, en comparación con el Nanobody (o ISV) de la invención *per se*. Algunos ejemplos no limitantes de tales secuencias de aminoácidos son seroproteínas, tales como seroalbúmina humana (véase, por ejemplo, el documento WO 00/27435) o moléculas hapténicas (por ejemplo, haptenos que son reconocidos por anticuerpos
- 55

circulantes, véase, por ejemplo, WO 98/22141.)

En particular, se ha descrito en la técnica que los fragmentos de enlace de inmunoglobulinas (tal como dominios de  $V_H$ ) a seroalbúmina o a fragmentos de la misma pueden usarse para aumentar la vida media. Se hace referencia al documento WO 00/27435 y WO 01/077137). Según la invención, el Nanobody (o ISV) de la invención está preferiblemente enlazado directamente a la seroalbúmina (o a un fragmento adecuado de la misma) o a través de un enlazador adecuado y, en particular, a través de un péptido adecuado enlazado de modo que el polipéptido de la invención se pueda expresar como una fusión genética (proteína). Según un aspecto específico, el Nanobody (o ISV) de la invención se puede enlazar a un fragmento de seroalbúmina que comprende al menos el dominio III de la seroalbúmina o parte de la misma. Se hace referencia, por ejemplo, al documento WO 07/112940 de Ablynx N.V.

Como alternativa, la secuencia de aminoácidos adicional puede proporcionar un segundo sitio de unión o unidad de unión que está dirigida contra una seroproteína (tal como, por ejemplo, seroalbúmina humana u otra seroproteína tal como IgG), para proporcionar un aumento de la vida media en suero. Dichas secuencias de aminoácidos, por ejemplo, incluyen los Nanobodies (o ISV) descritos a continuación, así como los péptidos y proteínas de unión pequeños descritos en WO 91/01743, WO 01/45746 y WO 02/076489 y los dAb descritos en WO 03/002609 y WO 04/003019. También se hace referencia a Harmsen y col., Vaccine, 23 (41); 4926-42, 2005, así como a los documentos EP 0 368 684, así como a los documentos WO 08/028977, WO 08/043821 y WO 08/043822 de Ablynx NV y la solicitud provisional de EE. UU. de Ablynx N.V. titulada "Peptides capable of binding to serum proteins" presentada el 5 de diciembre de 2006 (véase también PCT/EP2007/063348, publicado como WO 2008/068280 A1).

Dichas secuencias de aminoácidos pueden dirigirse en particular contra la seroalbúmina (y más concretamente la seroalbúmina humana) y/o contra la IgG (y más concretamente la IgG humana). Por ejemplo, tales secuencias de aminoácidos pueden ser secuencias de aminoácidos que están dirigidas contra la seroalbúmina (humana) y secuencias de aminoácidos que pueden unirse a restos de aminoácidos en seroalbúmina (humana) que no están implicadas en la unión de seroalbúmina a FcRn (véase, por ejemplo, el documento WO 06/0122787) y/o secuencias de aminoácidos que pueden unirse a restos de aminoácidos en seroalbúmina que no forman parte del dominio III de seroalbúmina (véase de nuevo, por ejemplo, WO 06/0122787); secuencias de aminoácidos que tienen o pueden proporcionar un aumento de la vida media (véase, por ejemplo, el documento WO 08/028977 de Ablynx N.V.); secuencias de aminoácidos contra la seroalbúmina humana que tienen reactividad cruzada con seroalbúmina de al menos una especie de mamífero y, en particular, con al menos una especie de primates (tales como, sin limitación, monos del género *Macaca* (tales como, y, en particular, monos *cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) y/o monos rhesus (*Macaca mulatta*) y babuino (*Papio ursinus*), se hace de nuevo referencia al documento WO 08/028977, secuencias de aminoácidos que pueden unirse a seroalbúmina en una forma independiente del pH (véase, por ejemplo, el documento WO 08/043821 de Ablynx N.V. titulado "Amino acid sequences that bind to serum proteins in a manner that is essentially independent of the pH, compounds comprising the same, and uses thereof") y/o secuencias de aminoácidos que son enlazadores condicionales (véase, por ejemplo, el documento WO 08/043822 de Ablynx N.V. titulado "Amino acid sequences that bind to a desired molecule in a conditional manner").

Según otro aspecto, las una o más secuencias de aminoácidos adicionales pueden comprender una o más partes, fragmentos o dominios de anticuerpos convencionales de 4 cadenas (y, en particular, anticuerpos humanos) y/o de anticuerpos de cadena pesada. Por ejemplo, aunque habitualmente menos preferido, un Nanobody (o ISV) de la invención se puede enlazar a un dominio  $V_H$  o  $V_L$  (preferiblemente humanos) convencional o a un análogo natural o sintético de un dominio  $V_H$  o  $V_L$ , de nuevo opcionalmente a través de una secuencia de enlazador (que incluye, pero no se limita a, otros anticuerpos de dominio (único), tal como los dAb descritos por Ward y col.).

Al menos, el Nanobody (o ISV) también se puede enlazar con uno o más dominios  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  y/o  $C_{H3}$  (preferiblemente humanos), opcionalmente a través de una secuencia enlazadora. Por ejemplo, un Nanobody (o ISV) enlazando con un dominio  $C_{H1}$  adecuado pudo usarse, por ejemplo, junto con cadenas ligeras adecuadas, para generar fragmentos/estructuras de anticuerpos análogos a los fragmentos Fab o fragmentos  $F(ab')_2$  convencionales, pero en el que uno o uno (en el caso de un fragmento  $F(ab')_2$ ) o ambos de los dominios  $V_H$  convencionales se han reemplazado por un Nanobody (o ISV) de la invención. Además, dos Nanobodies (o ISV) se podrían unir a un dominio  $C_{H3}$  (opcionalmente a través de un enlazador) para proporcionar una construcción con un aumento de la vida media *in vivo*.

Según un aspecto específico de un polipéptido de la invención, uno o más Nanobodies (o ISV) de la invención se pueden enlazar (opcionalmente a través de un enlazador o región de bisagra adecuada) a uno o más dominios constantes (p. ej., 2 o 3 dominios constantes que pueden usarse como parte de/para formar una parte Fc), a una parte Fc y/o a una o más partes, fragmentos o dominios de anticuerpos que confieren una o más funciones efectoras al polipéptido de la invención y/o pueden conferir la capacidad para unirse a uno o más receptores de Fc. Por ejemplo, con este fin, y sin estar limitado a ello, las una o más secuencias adicionales de aminoácido pueden comprender uno o más dominios  $C_{H2}$  y/o  $C_{H3}$  de un anticuerpo, tal como de un anticuerpo de cadena pesada (como se describe en el presente documento) y más preferiblemente de un anticuerpo humano convencional de 4 cadenas; y/o puede formar (parte de) y región Fc, por ejemplo de IgG (p. ej., de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4), de IgE o de otra Ig humana tal como IgA, IgD o IgM. Por ejemplo, el documento WO 94/04678 describe anticuerpos de cadena pesada que comprenden un dominio  $V_{HH}$  Camélido o un derivado humanizado del mismo (es decir, un Nanobody (o ISV)), en el que los dominios  $C_{H2}$  y/o  $C_{H3}$  Camelidae ha sido reemplazado por dominios  $C_{H2}$  y  $C_{H3}$  humanos, para

proporcionar una inmunoglobulina que consta de 2 cadenas pesadas que comprenden cada una un Nanobody (o ISV) y dominios C<sub>H</sub>2 y C<sub>H</sub>3 humanos (pero ningún dominio C<sub>H</sub>1), cuya inmunoglobulina tiene la función efectora proporcionada por los dominios CH2 y C<sub>H</sub>3 y cuya inmunoglobulina puede funcionar sin la presencia de cadenas ligeras. Otras secuencias de aminoácidos que pueden enlazarse de forma adecuada a los Nanobodies (o ISV) de la invención para proporcionar una función efectora será evidente para el experto, y se puede elegir sobre la base de la función o funciones efectoras deseadas. Se hace referencia, por ejemplo, a los documentos WO 04/058820, WO 99/42077, WO 02/056910 y WO 05/017148, así como a la revisión de Holliger y Hudson, supra; y a la solicitud provisional no publicada de EE. UU. por Ablynx N.V. titulada "*Constructs comprising single variable domains and an FC portions derived from IgE*" que tiene una fecha de presentación de 4 de diciembre de 2007. El acoplamiento de un Nanobody (o ISV) de la invención a una parte Fc también puede conducir a un aumento de la vida media, en comparación con el correspondiente Nanobody (o ISV) de la invención. Para algunas aplicaciones, el uso de una parte Fc y/o de dominios constantes (es decir, dominios C<sub>H</sub>2 y/o C<sub>H</sub>3) que confieren un aumento de la vida media sin ninguna función efectora biológicamente significativa puede también ser adecuada o incluso preferida. Otras construcciones adecuadas que comprenden uno o más Nanobodies (o ISV) y uno o más dominios constantes con un aumento de la vida media *in vivo* serán evidentes para el experto, y pueden comprender, por ejemplo, dos Nanobodies (o ISV) enlazados a un dominio C<sub>H</sub>3, opcionalmente a través de una secuencia enlazadora. En general, cualquier proteína de fusión o derivados con un aumento de la vida media tendrán preferiblemente un peso molecular de más de 50 kD, el valor de corte para la absorción renal.

En otro aspecto específico, pero no limitante, con el fin de formar un polipéptido de la invención, una o más secuencias de aminoácidos de la invención se pueden enlazar (opcionalmente a través de un enlazador o región de bisagra adecuada) a dominios constantes sintéticos o semisintéticos de origen natural (o análogos, variantes, mutantes, partes o fragmentos de los mismos) que tienen una tendencia reducida (o esencialmente nula) a autoasociarse en dímeros (es decir, en comparación con dominios constantes que se producen naturalmente en anticuerpos convencionales de 4 cadenas). Dichas variantes monoméricas (es decir, no autoasociantes) de la cadena Fc, o fragmentos de las mismas, serán evidentes para el experto. Por ejemplo, Helm y col., J Biol Chem, 1996, 271, 7494, describen variantes monoméricas de la cadena Fc que pueden usarse en las cadenas polipeptídicas de la invención.

Además, tales variantes monoméricas de la cadena Fc son preferiblemente tales que todavía pueden unirse al complemento o al receptor o receptores Fc relevantes (dependiendo de la parte Fc de la que se derivan), y/o de manera que todavía tengan alguna o todas las funciones efectoras de la parte Fc de la que se derivan (o en un nivel reducido aún adecuado para el uso previsto). Como alternativa, en dicha cadena polipeptídica de la invención, la cadena Fc monomérica se puede usar para conferir un aumento de la vida media sobre la cadena polipeptídica, en cuyo caso la cadena Fc monomérica también puede tener o no tener esencialmente funciones efectoras.

Los polipéptidos bivalentes/multivalentes, biespecíficos/multiespecíficos o biparatópicos/multiparatópicos de la invención se pueden enlazar también a porciones de Fc, a fin de proporcionar construcciones de polipéptidos del tipo que se describe en la solicitud provisional de EE. UU. no prepublicada 61/005.331 (solicitud de prioridad del documento WO 2009/068627 A2) titulado "*construcciones de inmunoglobulina*" presentada el 4 de diciembre de 2007.

Las secuencias de aminoácidos adicionales también pueden formar una secuencia señal o secuencia líder que dirige la secreción del Nanobody (o ISV) o del polipéptido de la invención desde una célula anfitriona tras la síntesis (por ejemplo, para proporcionar una forma pre-, pro- o prepro- del polipéptido de la invención, dependiendo de la célula anfitriona utilizada para expresar el polipéptido de la invención).

La secuencia de aminoácidos adicional también puede formar una secuencia o señal que permita que el Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención se dirija y/o penetre o entre en órganos, tejidos, células o partes o compartimentos específicos de células, y/o que permita al Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención penetrar o cruzar una barrera biológica tal como una membrana celular, una capa celular tal como una capa de células epiteliales, un tumor que incluye tumores sólidos o la barrera hematoencefálica. Los ejemplos adecuados de tales secuencias de aminoácidos serán evidentes para el experto, y por ejemplo incluyen, pero no se limitan a, los mencionados en la página 118 del documento WO 08/020079. Para algunas aplicaciones, en particular para aquellas aplicaciones en las que se pretende destruir una célula que expresa la diana contra la que se dirigen los Nanobodies (o ISV) de la invención (p. ej., en el tratamiento del cáncer), o para reducir o ralentizar el crecimiento y/o la proliferación de dicha célula, los Nanobodies (o ISV) de la invención pueden estar también enlazados a una proteína o polipéptido (cito)tóxica. Los ejemplos de tales proteínas y polipéptidos tóxicos que se pueden enlazar a un Nanobody (o ISV) de la invención para proporcionar, por ejemplo, un polipéptido citotóxico de la invención, serán evidentes para el experto y se pueden encontrar, por ejemplo, en la técnica anterior citada anteriormente y/o en la descripción adicional en el presente documento. Un ejemplo es la denominada tecnología ADEPT® descrita en el documento WO 03/055527.

Según un aspecto preferido, pero no limitante, dicha una o más secuencias de aminoácidos adicionales comprenden al menos un Nanobody (o ISV) adicional, para proporcionar un polipéptido de la invención que comprende al menos dos, tal como tres, cuatro, cinco o más Nanobodies (o ISV), en el que dichos Nanobodies (o ISV) pueden enlazarse opcionalmente a través de una o más secuencias enlazadoras (como se define en el presente documento). Como se

describe en las páginas 119 y 120 del documento WO 08/020079, polipéptidos de la invención que comprenden dos o más Nanobodies (o ISV), de los cuales al menos uno es un Nanobody (o ISV) de la invención, también se denominarán en el presente documento polipéptidos “multivalentes” de la invención, y los Nanobodies (o ISV) presentes en dichos polipéptidos también se denominarán en el presente documento de estar en un “formato multivalente”. Por ejemplo, los polipéptidos “bivalentes” y “trivalentes” de la invención pueden ser como se describe adicionalmente en las páginas 119 y 120 del documento WO 08/020079.

Polipéptidos de la invención que contienen al menos dos Nanobodies (o ISV), en los que al menos un Nanobody (o ISV) está dirigido contra un primer antígeno (es decir, contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas) y al menos un Nanobody (o ISV) está dirigido contra un segundo antígeno (es decir, diferente de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas), también se denominarán polipéptidos “multiespecíficos” de la invención, y los Nanobodies (o ISV) presentes en tales polipéptidos también se denominarán en el presente documento de estar en un “formato multiespecífico”. Así, por ejemplo, un polipéptido “bienespecífico” de la invención es un polipéptido que comprende al menos un Nanobody (o ISV) dirigido contra un primer antígeno (es decir, cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas) y al menos un Nanobody adicional (o ISV) dirigido contra un segundo antígeno (es decir, diferente de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas), mientras que polipéptido “triespecífico” de la invención es un polipéptido que comprende al menos un Nanobody (o ISV) dirigido contra un primer antígeno (es decir, cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas), al menos un Nanobody (o ISV) adicional dirigido contra un segundo antígeno (es decir, diferente de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas) y al menos un Nanobody (o ISV) adicional dirigido contra un tercer antígeno (es decir, diferente de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y del segundo antígeno); etc.

Por consiguiente, en su forma más simple, un polipéptido bienespecífico de la invención es un polipéptido bivalente de la invención (como se define en el presente documento), que comprende un primer Nanobody (o ISV) dirigido contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y un segundo Nanobody (o ISV) dirigido contra un segundo antígeno, en el que dichos primer y segundo Nanobody (o ISV) pueden unirse opcionalmente a través de una secuencia enlazadora (como se define en el presente documento); mientras que un polipéptido triespecífico de la invención en su forma más simple es un polipéptido trivalente de la invención (como se define en el presente documento), que comprende un primer Nanobody (o ISV) dirigido contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, un segundo Nanobody (o ISV) dirigido contra un segundo antígeno y un tercer Nanobody (o ISV) dirigido contra un tercer antígeno, en el que dichos primero, segundo y tercer Nanobody (o ISV) pueden estar enlazados opcionalmente a través de uno o más de uno, y, en particular, uno y más de uno, en particular dos, secuencias enlazadoras.

Sin embargo, como será evidente de la descripción anterior, la invención no se limita a ello, en el sentido de que un polipéptido multiespecífico de la invención puede comprender al menos un Nanobody (o ISV) contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y cualquier número de Nanobodies (o ISV) dirigidos contra uno o más antígenos diferentes de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.

Además, aunque está abarcado dentro del alcance de la invención que el orden o disposición específica de los diversos Nanobodies (o ISV) en los polipéptidos de la invención puede tener cierta influencia sobre las propiedades del polipéptido final de la invención (incluidas pero sin limitarse a la afinidad, especificidad o aidez por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o contra los uno o más antígenos diferentes), dicho orden o disposición no es habitualmente crítico y puede ser elegido de forma adecuada por el experto, opcionalmente después de algunos experimentos rutinarios limitados basados en la divulgación del presente documento. Así, cuando se hace referencia a un polipéptido multivalente específico o multiespecífico de la invención, debe señalarse que esto abarca cualquier orden o disposición de los Nanobodies (o ISV) relevantes, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Finalmente, también está dentro del alcance de la invención que los polipéptidos de la invención contienen dos o más Nanobodies (o ISV) y una o más secuencias de aminoácidos adicionales (como se menciona en el presente documento).

Para los polipéptidos multivalentes y multiespecíficos que contienen uno o más dominios  $V_{HH}$  y su preparación, también se hace referencia a Conrath y col., J Biol. Chem., Vol. 276, 10, 7346-7350, 2001; Muyldermans, Reviews in Molecular Biotechnology 74 (2001), 277-302; así como, por ejemplo, los documentos WO 96/34103 y WO 99/23221. Algunos otros ejemplos de algunos polipéptidos multiespecíficos y/o multivalentes específicos de la invención se pueden encontrar en las aplicaciones de Ablynx N.V. a las que se hace referencia en el presente documento.

Un ejemplo preferido, pero no limitante, de un polipéptido multiespecífico de la invención comprende al menos un Nanobody (o ISV) de la invención y al menos un Nanobody (o ISV) que contempla una mayor vida media. Tales Nanobodies (o ISV) pueden ser, por ejemplo, Nanobodies (o ISV) que están dirigidos contra una seroproteína y, en particular, una seroproteína humana, tal como seroalbúmina humana, proteína de unión a tiroxina, transferrina (humana), fibrinógeno, una inmunoglobulina tal como IgG, IgE o IgM, o contra una de las seroproteínas enumeradas

en el documento WO 04/003019. De estos, Nanobodies (o ISV) que pueden unirse a la seroalbúmina (y, en particular, a seroalbúmina humana) o a IgG (y, en particular, IgG humana, véase por ejemplo el Nanobody (o ISV) VH-1 descrito en la revisión de Muyldermans, *supra*) son particularmente preferidos (aunque, por ejemplo, para experimentos en ratones o primates, Nanobodies (o ISV) contra o de reacción cruzada con seroalbúmina de ratón (MSA) o seroalbúmina de dicho primate, respectivamente, pueden usarse, sin embargo, para uso farmacéutico. Los Nanobodies (o ISV) contra la seroalbúmina humana o la IgG humana serán generalmente preferidas). Los Nanobodies (o ISV) que contemplan un aumento de la vida media y que se pueden usar en los polipéptidos de la invención incluyen los Nanobodies (o ISV) dirigidos contra seroalbúmina que se describen en WO 04/041865, en WO 06/122787 y en las solicitudes adicionales de patente de Ablynx N.V., tales como las mencionadas anteriormente.

Por ejemplo, algunos Nanobodies (o ISV) preferidos que contemplan un aumento de la vida media para su uso en la presente invención incluyen Nanobodies (o ISV) que se pueden unir a restos de aminoácidos sobre seroalbúmina (humana) que no están implicados en la unión de seroalbúmina con FcRn (véase, por ejemplo, el documento WO 06/0122787); Nanobodies (o ISV) que pueden unirse a restos de aminoácidos sobre seroalbúmina que no forman parte del dominio III de seroalbúmina (véase, por ejemplo, el documento WO 06/0122787); Nanobodies (o ISV) que han proporcionado o pueden proporcionar un aumento de la vida media (véase, por ejemplo, el documento WO 08/028977 de Ablynx N.V. mencionado en el presente documento); Nanobodies (o ISV) contra la seroalbúmina humana que tienen reactividad cruzada con seroalbúmina de al menos una especie de mamífero y, en particular, con al menos una especie de primate (tal como, sin limitación, monos del género *Macaca* (tal como, y en particular monos cynomolgus (*Macaca fascicularis*) y/o monos rhesus (*Macaca mulatta*)) y babuino (*Papio ursinus*)) (véase, por ejemplo, el documento WO 08/028977 de Ablynx N.V.); Nanobodies (o ISV) que se pueden unir a seroalbúmina de una manera independiente del pH (véase, por ejemplo, WO2008/043821 de Ablynx N.V. mencionado en el presente documento) y/o Nanobodies (o ISV) que son enlazadores condicionales (véase, por ejemplo, WO 08/043822 de Ablynx N.V.).

Algunos Nanobodies (o ISV) particularmente preferidos que contemplan una vida media incrementada y que se pueden usar en los polipéptidos de la invención incluyen los Nanobodies (o ISV) ALB-1 a ALB-10 descritos en WO 06/122787 (véanse las Tablas II y III) de los cuales ALB-8 (SEC ID N°: 62 en el documento WO 06/122787) es particularmente preferido.

Según un aspecto específico, pero no limitante, de la invención, los polipéptidos de la invención contienen, además de los uno o más Nanobodies (o ISV) de la invención, al menos un Nanobody (o ISV) contra seroalbúmina humana.

En general, cualquier polipéptido de la invención con un aumento de la vida media que contiene uno o más Nanobodies (o ISV) de la invención, y cualquiera de los derivados de Nanobodies (o ISV) de la invención o de tales polipéptidos que tienen un aumento de la vida media, tienen preferiblemente una vida media que es al menos 1,5 veces, preferiblemente al menos 2 veces, tal como al menos 5 veces, por ejemplo al menos 10 veces o más de 20 veces, mayor que la vida media del Nanobody (o ISV) correspondiente de la invención por sí mismo. Por ejemplo, un derivado o polipéptidos de este tipo con un aumento de la vida media pueden tener una vida media que se incrementa en más de 1 hora, preferiblemente en más de 2 horas, más preferiblemente en más de 6 horas, tal como más de 12 horas, o incluso más de 24, 48 o 72 horas, en comparación con el Nanobody (o ISV) correspondiente de la invención por sí mismo.

En un aspecto preferido, pero no limitante, de la invención, derivados o polipéptidos de este tipo pueden presentar una vida media del suero en humanos de al menos aproximadamente 12 horas, preferiblemente al menos 24 horas, más preferiblemente al menos 48 horas, incluso más preferiblemente al menos 72 horas o más. Por ejemplo, derivados o polipéptidos de este tipo pueden tener una vida media de al menos 5 días (tal como aproximadamente 5 a 10 días), preferiblemente al menos 9 días (tal como aproximadamente 9 a 14 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 10 días (tal como aproximadamente 10 a 15 días), o al menos aproximadamente 11 días (tal como 11 a 16 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 12 días (tal como aproximadamente 12 a 18 días o más) o más de 14 días (tal como aproximadamente 14 a 19 días).

Según un aspecto de la invención, los polipéptidos pueden unirse a una o más moléculas que pueden aumentar la vida media del polipéptido *in vivo*. Los polipéptidos de la invención se estabilizan *in vivo* y su vida media aumentó al unirse a moléculas que resisten la degradación y/o eliminación o secuestro. Típicamente, tales moléculas son proteínas de origen natural que en sí mismas tienen una vida media larga *in vivo*. Otro ejemplo preferido, pero no limitante, de un polipéptido multiespecífico de la invención comprende al menos un Nanobody (o ISV) de la invención y al menos un Nanobody (o ISV) que dirige el polipéptido de la invención hacia, y/o que permite que el polipéptido de la invención penetre o entre en órganos, tejidos, células o partes o compartimentos específicos de células, y/o que permite que el Nanobody (o ISV) penetre o cruce una barrera biológica tal como una membrana celular, una capa celular tal como una capa de células epiteliales, un tumor incluidos los tumores sólidos o la barrera hematoencefálica. Los ejemplos de Nanobodies (o ISV) de este tipo incluyen Nanobodies (o ISV) que están dirigidos hacia proteínas de la superficie celular específicas, marcadores o epítomos del órgano, tejido o célula deseada (por ejemplo, marcadores de la superficie celular asociados con células tumorales), y los fragmentos de anticuerpo dirigidos al cerebro de un dominio único descritos en los documentos WO 02/057445 y WO 06/040153, de los que FC44 (SEC ID N°: 189 del documento WO 06/040153) y FC5 (SEC ID N°: 190 del documento WO 06/040154) son

los ejemplos preferidos. En los polipéptidos de la invención, uno o más Nanobodies (o ISV) y uno o más polipéptidos pueden estar directamente enlazados entre sí (como se describe, por ejemplo, en el documento WO 99/23221) y/o pueden estar enlazados entre sí a través de uno o más espaciadores o enlazadores adecuados, o cualquier combinación de éstos.

5 Los espaciadores o enlazadores adecuados para su uso en polipéptidos multivalentes y multispecíficos serán evidentes para el experto, y pueden ser, en general, cualquier enlazador o espaciador utilizado en la técnica para enlazar secuencias de aminoácidos. Preferiblemente, dicho enlazador o espaciador es adecuado para su uso en la construcción de proteínas o polipéptidos que están destinados para uso farmacéutico. Algunos espaciadores particularmente preferidos incluyen los espaciadores y enlazadores que se usan en la técnica para enlazar fragmentos de anticuerpos o dominios de anticuerpos. Estos incluyen los enlazadores mencionados en la técnica general anterior citado anteriormente, así como también, por ejemplo, enlazadores que se usan en la técnica para construir diacuerpos o fragmentos ScFv (a este respecto, sin embargo, debe señalarse que, mientras que en diacuerpos y en fragmentos ScFv, la secuencia enlazadora debe tener una longitud, un grado de flexibilidad y otras propiedades que permiten unirse a los dominios  $V_H$  y  $V_L$  pertinentes para formar el sitio de unión al antígeno completo, no existe una limitación particular sobre la longitud o la flexibilidad del enlazador utilizado en el polipéptido de la invención, ya que cada Nanobody (o ISV) por sí mismo forma un sitio de unión a antígeno completo). Por ejemplo, un enlazador puede ser una secuencia de aminoácidos adecuada, y, en particular, secuencias de aminoácidos de entre 1 y 50, preferiblemente entre 1 y 30, tal como entre 1 y 10 restos de aminoácidos. Algunos ejemplos preferidos de tales secuencias de aminoácidos incluyen enlazadores gly-ser, por ejemplo del tipo  $(gly_xser_y)_z$ , tales como, por ejemplo  $(gly_4ser)_3$  o  $(gly_3ser_2)_3$ , como se describe en WO 99/42077 y los enlazadores GS30, GS15, GS9 y GS7 descritos en las solicitudes de Ablynx mencionadas en el presente documento (véase, por ejemplo, WO 06/040153 y WO 06/122825), así como las regiones de tipo bisagra, tales como las regiones bisagra de los anticuerpos de cadena pesada de origen natural o secuencias similares (tal como se describe en el documento WO 94/04678). Algunos otros enlazadores particularmente preferidos son poli-alanina (como AAA), así como los enlazadores GS30 (SEC ID N°: 85 en WO 06/122825) y GS9 (SEC ID N°: 84 en WO 06/122825). Otros enlazadores adecuados comprenden, en general, compuestos orgánicos o polímeros, en particular los adecuados para uso en proteínas para uso farmacéutico. Por ejemplo, se han utilizado fracciones de poli(etilenglicol) para unir dominios de anticuerpos, véase, por ejemplo, el documento WO 20 04/081026. Está abarcado dentro del alcance de la invención que la longitud, el grado de flexibilidad y/u otras propiedades del enlazador o enlazadores utilizados (aunque no es crítico, como suele ser para los enlazadores utilizados en fragmentos ScFv) pueden tener alguna influencia sobre las propiedades del polipéptido final de la invención, que incluye, pero no se limita a la afinidad, especificidad o avidéz por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, o por uno o más de los otros antígenos. Basado en la divulgación del presente documento, el experto podrá determinar el enlazador o enlazadores óptimos para uso en un polipéptido específico de la invención, opcionalmente después de algunos experimentos rutinarios limitados. Por ejemplo, en polipéptidos multivalentes de la invención que comprenden Nanobodies (o ISV) dirigidos contra un antígeno multimérico (tal como un receptor multimérico u otra proteína), la longitud y flexibilidad del enlazador son preferiblemente tales que permite que cada Nanobody (o ISV) de la invención presente en el polipéptido para unirse al determinante antigénico en cada una de las subunidades del multímero. De forma similar, en un polipéptido multispecífico de la invención que comprende Nanobodies (o ISV) dirigidos contra dos o más diferentes determinantes antigénicos en el mismo antígeno (por ejemplo, contra diferentes epítopos de un antígeno y/o contra diferentes subunidades de un receptor, canal o proteína multiméricos), la longitud y flexibilidad del enlazador son preferiblemente tales que permite que cada Nanobody (o ISV) se una a su determinante antigénico deseado. De nuevo, basado en la divulgación del presente documento, el experto podrá determinar el enlazador o enlazadores óptimos para usar en un polipéptido específico de la invención, opcionalmente después de algunos experimentos de rutina limitados. También está dentro del alcance de la invención que el enlazador o enlazadores utilizados confiere una o más propiedades o funcionalidades favorables a los polipéptidos de la invención, y/o proporciona uno o más sitios para la formación de derivados y/o para la unión de grupos funcionales (p. ej., como se describe en el presente documento para los derivados de los Nanobodies (o ISV) de la invención). Por ejemplo, los enlazadores que contienen uno o más restos de aminoácidos con carga (véase la Tabla A-2 en la página 48 de la solicitud internacional WO 08/020079) pueden proporcionar propiedades hidrófilas mejoradas, mientras que los enlazadores que forman o contienen epítopos o etiquetas pequeñas pueden usarse para fines de detección, identificación y/o purificación. De nuevo, basado en la divulgación del presente documento, el experto podrá determinar los enlazadores óptimos para usar en un polipéptido específico de la invención, opcionalmente después de algunos experimentos rutinarios limitados. Por último, cuando se usan dos o más enlazadores en los polipéptidos de la invención, estos enlazadores pueden ser los mismos o diferentes. De nuevo, basado en la divulgación del presente documento, el experto podrá determinar los enlazadores óptimos para su uso en un polipéptido específico de la invención, opcionalmente después de algunos experimentos de rutina limitados. Habitualmente, para facilitar la expresión y la producción, un polipéptido de la invención será un polipéptido lineal. Sin embargo, la invención en su sentido más amplio no está limitada a ello. Por ejemplo, cuando un polipéptido de la invención comprende tres o más Nanobodies (o ISV), es posible enlazarlos mediante el uso de un enlazador con tres o más "brazos", estando cada "brazo" enlazado a un Nanobody (o ISV), de manera que proporciona una construcción "en forma de estrella". También es posible, aunque habitualmente menos preferido, usar construcciones circulares. La invención comprende también derivados de los polipéptidos de la invención, que pueden ser esencialmente análogos a los derivados de los Nanobodies (o ISV) de la invención, es decir, como se describe en el presente documento. La invención comprende también proteínas o polipéptidos que "consisten

esencialmente” en un polipéptido de la invención (en el que la expresión “consiste esencialmente en” tiene esencialmente el mismo significado que se ha indicado anteriormente).

Según un aspecto de la invención, el polipéptido de la invención está en forma esencialmente aislada, como se define en el presente documento. Las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV), polipéptidos y ácidos nucleicos de la invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, como será evidente para el experto de la descripción adicional del presente documento. Por ejemplo, los Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención pueden prepararse de cualquier manera conocida por sí misma para la preparación de anticuerpos y, en particular, para la preparación de fragmentos de anticuerpos (que incluyen, pero no se limitan a anticuerpos de dominio (único) y fragmentos de ScFv). Algunos procedimientos preferidos, pero no limitantes, para preparar las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV), polipéptidos y ácidos nucleicos incluyen los procedimientos y técnicas descritas en el presente documento.

Como será evidente para el experto, un procedimiento particularmente útil para preparar una secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) y/o un polipéptido de la invención comprende, en general, los pasos de:

i) la expresión, en una célula anfitriona adecuada u organismo anfitrión (también denominada en el presente documento “anfitrión de la invención”) o en otro sistema de expresión adecuado de un ácido nucleico que codifica dicha secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención (también denominado en el presente documento “ácido nucleico de la invención”), opcionalmente seguido de:

ii) aislar y/o purificar la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención así obtenida.

En particular, dicho procedimiento puede comprender los pasos de:

i) cultivar y/o mantener un anfitrión de la invención en condiciones que sean tales que dicho anfitrión de la invención exprese y/o produzca al menos una secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) y/o polipéptido de la invención; opcionalmente seguido de:

ii) aislar y/o purificar la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención así obtenida.

Un poli(ácido nucleico) de la invención puede estar en forma de ADN o ARN monocatenario o bicatenario, y preferiblemente está en forma de ADN bicatenario. Por ejemplo, las secuencias de nucleótidos de la invención pueden ser ADN genómico, ADNc o ADN sintético (tal como ADN con un uso de codón que se ha adaptado específicamente para la expresión en la célula anfitriona u organismo anfitrión previsto). Según un aspecto de la invención, el ácido nucleico de la invención está en forma esencialmente aislada, como se define en el presente documento. El ácido nucleico de la invención puede estar también en forma de, estar presente en y/o ser parte de, un vector, tal como, por ejemplo, un plásmido, cósmido o YAC, que de nuevo puede estar en forma esencialmente aislada. Los ácidos nucleicos de la invención se pueden preparar u obtener de una manera conocida por sí misma, basada en la información sobre las secuencias de aminoácidos para los polipéptidos de la invención dada en el presente documento, y/o puede aislarse de una fuente natural adecuada. Para proporcionar análogos, las secuencias de nucleótidos que codifican dominios  $V_{HH}$  de origen natural pueden, por ejemplo, someterse a mutagénesis dirigida al sitio, para proporcionar un ácido nucleico de la invención que codifica dicho análogo. También, como será evidente para el experto, para preparar un ácido nucleico de la invención, también varias secuencias de nucleótidos, tales como al menos una secuencia de nucleótidos que codifica un Nanobody (o ISV) y, por ejemplo, ácidos nucleicos que codifican uno o más enlazadores pueden enlazarse entre sí de manera adecuada. Las técnicas para generar los ácidos nucleicos de la invención serán evidentes para el experto y pueden incluir, por ejemplo, pero sin limitación, la síntesis automática de ADN; mutagénesis dirigida al sitio; combinando dos o más secuencias de origen natural y/o sintéticas (o dos o más partes de las mismas), introducción de mutaciones que conduzcan a la expresión de un producto de expresión truncada; introducción de uno o más sitios de restricción (p. ej., para crear casetes y/o regiones que puedan digerirse y/o ligarse fácilmente usando enzimas de restricción adecuadas), y/o la introducción de mutaciones por medio de una reacción de PCR usando uno o más cebadores “no coincidentes”, usando como molde, por ejemplo, una secuencia de origen natural de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Estas y otras técnicas serán evidentes para el experto, y se hace referencia de nuevo a los manuales estándar, tales como Sambrook y col., y Ausubel y col., mencionados anteriormente, así como los ejemplos de más adelante. El ácido nucleico de la invención puede estar también en forma de, estar presente en y/o ser parte de, una construcción genética, como será evidente para el experto en la técnica y como se describe en las páginas 131-134 del documento WO 08/020079. Dichas construcciones genéticas comprenden, en general, al menos un ácido nucleico de la invención que está opcionalmente enlazado a uno o más elementos de construcciones genéticas conocidos *per se*, tales como, por ejemplo, uno o más elementos reguladores adecuados (tales como un promotor o promotores, potenciador o potenciadores, finalizador o finalizadores adecuados, etc.) y los elementos adicionales de las construcciones genéticas referidas en el presente documento. Tales construcciones genéticas que comprenden al menos un ácido nucleico de la invención también se denominarán en el presente documento “construcciones genéticas de la invención”. Las construcciones genéticas de la invención pueden ser ADN o ARN, y preferiblemente son ADN bicatenario. Las construcciones genéticas de la

invención pueden estar también en una forma adecuada para la transformación de la célula anfitriona u organismo anfitrión previsto, en una forma adecuada para la integración en el ADN genómico de la célula anfitriona pretendida o en una forma adecuada para la replicación, mantenimiento y/o herencia, independientes, en el organismo anfitrión previsto. Por ejemplo, las construcciones genéticas de la invención pueden estar en forma de un vector, tal como, por ejemplo, un plásmido, cósmido, YAC, un vector vírico o un transposón. En particular, el vector puede ser un vector de expresión, es decir, un vector que puede proporcionar la expresión *in vitro* y/o *in vivo* (p. ej., en una célula anfitriona, un organismo anfitrión y/o un sistema de expresión adecuados).

En un aspecto preferido, pero no limitante, una construcción genética de la invención comprende

i) al menos un ácido nucleico de la invención; conectado de forma operativa a

ii) uno o más elementos reguladores, tales como un promotor y opcionalmente un finalizador adecuado;

y opcionalmente también

iii) uno o más elementos adicionales de construcciones genéticas conocidos *per se*;

en el que los términos “conectados de forma operativa” y “enlazados de forma operativa” tienen el significado dado en las páginas 131-134 del documento WO 08/020079; y en el que los “elementos reguladores”, “promotor”, “finalizador” y “elementos adicionales” son como se describen en las páginas 131-134 del documento WO 08/020079; y en el que las construcciones genéticas pueden ser además como se describe en las páginas 131-134 del documento WO 08/020079.

Los poli(ácidos nucleicos) de la invención pueden usarse para transformar una célula anfitriona u organismo anfitrión, es decir, para la expresión y/o producción de la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención. Anfitriones o células anfitrionas adecuadas serán evidentes para el experto, y pueden ser, por ejemplo, cualquier célula o línea celular fúngica, procariota o eucariota adecuada o cualquier organismo fúngico, procariota o eucariota adecuado, por ejemplo, los descritos en las páginas 134 y 135 del documento WO 08/020079; así como también todos los otros anfitriones o células anfitrionas conocidos *per se* para la expresión y producción de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos (que incluyen pero no se limitan a anticuerpos de dominio (único) y fragmentos de ScFv), lo cual será evidente para el experto. También se hace referencia a la técnica general anterior citada anteriormente, así como, por ejemplo, a WO 94/29457; WO 96/34103; WO 99/42077; Frenken y col. (1998), supra; Riechmann y Muyldermans (1999), supra; van der Linden (2000), supra; Thomasen y col. (2002), supra; Joosten y col. (2003), supra; Joosten y col. (2005), supra; y las referencias adicionales citadas en el presente documento.

Los polipéptidos de la invención también se pueden introducir y expresar en uno o más células, tejidos u órganos de un organismo multicelular, por ejemplo, con fines profilácticos y/o terapéuticos (p. ej., como terapia génica), como se describe adicionalmente en las páginas 135 y 136 del documento WO 08/020079 y en las referencias adicionales citadas en WO 08/020079.

Para la expresión de los Nanobodies (o ISV) en una célula, también se pueden expresar como los llamados “intrabodies”(intracuerpos) como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 94/02610, WO 95/22618 y US-A-7004940; WO 03/014960; en Cattaneo, A. y Biocca, S. (1997) Intracellular Antibodies: Development and Applications. Landes y Springer-Verlag; y en Kontermann, Methods 34 (2004), 163-170.

Los polipéptidos de la invención también pueden producirse, por ejemplo, en la leche de mamíferos transgénicos, por ejemplo, en la leche de conejos, vacas, cabras u ovejas (véanse, por ejemplo, los documentos US-A-6.741.957, US-A-6.304.489 y US-A-6.849.992 por técnicas generales para la introducción de transgenes en mamíferos), en plantas o partes de plantas que incluyen, pero no se limitan a, sus hojas, flores, frutos, semillas, raíces o turberas (por ejemplo, en tabaco, maíz, soja o alfalfa) o en, por ejemplo, las pupas del gusano de seda *Bombix mori*.

Además, los polipéptidos de la invención también pueden expresarse y/o producirse en sistemas de expresión exentos de células, y los ejemplos adecuados de tales sistemas serán evidentes para el experto. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, incluyen la expresión en el sistema de germen de trigo; en lisados de reticulocitos de conejo; o en el sistema *E. coli* Zubay.

Como se mencionó anteriormente, una de las ventajas del uso de Nanobodies (o ISV) es que los polipéptidos basados en los mismos pueden ser preparados a través de la expresión en un sistema bacteriano adecuado, y sistemas de expresión bacterianos adecuados, vectores, células anfitrionas, elementos reguladores, etc., será evidente para el experto, por ejemplo, a partir de las referencias citadas anteriormente. Sin embargo, debe señalarse que la invención en su sentido más amplio no se limita a la expresión en sistemas bacterianos.

Preferiblemente, en la invención, se usa un sistema de expresión (*in vivo* o *in vitro*), tal como un sistema de expresión bacteriano, que proporciona los polipéptidos de la invención en una forma que es adecuada para uso farmacéutico, y dichos sistemas de expresión serán evidentes para el experto. Como también serán evidente para el experto, los polipéptidos de la invención adecuados para uso farmacéutico se pueden preparar usando técnicas para

la síntesis de péptidos.

Para la producción a escala industrial, los anfitriones heterólogos preferidos para la producción (industrial) de Nanobodies (o ISV) o de proteínas terapéuticas de Nanobody (o ISV) incluyen cepas de *E. coli*, *Pichia pastoris*, *S. cerevisiae* que son adecuados para la expresión/producción/fermentación a gran escala y, en particular, para la expresión/producción/fermentación farmacéutica (es decir, grado GMP) a gran escala. Ejemplos adecuados de dichas cepas serán evidentes para el experto. Tales cepas y sistemas de producción/expresión también están disponibles por compañías como Biovitrum (Uppsala, Suecia).

Como alternativa, las líneas celulares de mamíferos, en particular las células de ovario de hámster chino (CHO), pueden usarse para la expresión/producción/fermentación a gran escala y, en particular, para la expresión/producción/fermentación farmacéutica a gran escala. Dichos sistemas de expresión/producción también están disponibles una vez más en algunas de las empresas mencionadas anteriormente. La elección del sistema de expresión específico dependería en parte del requerimiento de ciertas modificaciones postraduccionales, más específicamente glucosilación. La producción de una proteína recombinante que contiene Nanobody (o ISV) para la que se desea o requiere la glucosilación necesitaría del uso de anfitriones de expresión de mamíferos que tienen la capacidad de glucosilar la proteína expresada. A este respecto, será evidente para el experto que el patrón de glucosilación obtenido (es decir, el tipo, el número y la posición de los restos unidos) dependerá de la célula o línea celular que se use para la expresión. Preferiblemente, se usa una célula o línea celular humana (es decir, que conduce a una proteína que tiene esencialmente un patrón de glucosilación humano) u otra línea celular de mamífero que puede proporcionar un patrón de glucosilación que es esencialmente y/o funcionalmente la misma que la glucosilación humana o al menos imita la glucosilación humana. En general, los anfitriones procariontes tales como *E. coli* no tienen la capacidad de glucosilación de proteínas, y el uso de eucariotas inferiores tal como levadura conduce habitualmente a un patrón de glucosilación que difiere de la glucosilación humana. Sin embargo, debe entenderse que todas las células anfitrionas y sistemas de expresión anteriores se pueden usar en la invención, dependiendo de la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido deseados que se obtendrá. Por ello, según un aspecto no limitante de la invención, la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención está glucosilada. Según otro aspecto no limitante de la invención, la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención está no glucosilada. Según un aspecto preferido, pero no limitante, de la invención, la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención se produce en una célula bacteriana, en particular una célula bacteriana adecuada para la producción farmacéutica a gran escala, tales como células de las cepas mencionadas anteriormente. Según otro aspecto preferido, pero no limitante, de la invención, la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención se produce en una célula de levadura, en particular una célula de levadura adecuada para la producción farmacéutica a gran escala, tal como células de la especie mencionada anteriormente. Según otro aspecto preferido más, pero no limitante, de la invención, la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención se produce en una célula de mamífero, en particular en una célula humana o en una célula de una línea celular humana, y más concretamente en una célula humana o en una célula de una línea celular humana que es adecuada para la producción farmacéutica a gran escala, tal como las líneas celulares mencionadas anteriormente. Como se describe adicionalmente en las páginas 138 y 139 del documento WO 08/020079, cuando se usa expresión en una célula anfitriona para producir las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y los polipéptidos de la invención, las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y los polipéptidos de la invención pueden producirse intracelularmente (p. ej., en el citosol, en el periplasma o en cuerpos de inclusión) y luego aislarse de las células anfitrionas y opcionalmente purificarse adicionalmente; o puede producirse extracelularmente (p. ej., en el medio en el que se cultivan las células anfitrionas) y luego aislarse del medio de cultivo y opcionalmente purificarse adicionalmente. Así, según un aspecto no limitante de la invención, la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención es una secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido que se ha producido intracelularmente y que ha sido aislado de la célula anfitriona, y, en particular, de una célula bacteriana o de un cuerpo de inclusión en una célula bacteriana. Según otro aspecto no limitante de la invención, la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención es una secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido que se ha producido extracelularmente, y que se ha aislado del medio en el que se cultiva la célula anfitriona. Algunos promotores preferidos, pero no limitantes, para uso con estas células anfitrionas incluyen los mencionados en las páginas 139 y 140 del documento WO 08/020079. Algunas secuencias secretoras preferidas, pero no limitantes, para uso con estas células anfitrionas incluyen las mencionadas en la página 140 del documento WO 08/020079. Técnicas adecuadas para transformar un anfitrión o célula anfitriona de la invención será evidente para el experto y puede depender de la célula anfitriona/organismo anfitrión previsto y la construcción genética que se usará. Se hace referencia de nuevo a los manuales y solicitudes de patentes mencionadas anteriormente. Después de la transformación, se puede llevar a cabo un paso para detectar y seleccionar aquellas células anfitrionas u organismos anfitriones que se han transformado satisfactoriamente con la secuencia de nucleótidos/construcción genética de la invención. Esto puede ser, por ejemplo, un paso de selección basado en un marcador seleccionable presente en la construcción genética de la invención o un paso que implica la detección de la secuencia de aminoácidos de la invención, p. ej., usando anticuerpos específicos. La célula anfitriona transformada (que puede estar en la forma de una línea celular estable) u organismos anfitriones (que pueden estar en la forma de una línea o cepa mutante estable) forman aspectos adicionales de la presente invención. Preferiblemente, estas células anfitrionas u organismos anfitriones son tales que expresan, o son (al menos) capaces de expresar (p. ej., en condiciones adecuadas), una secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención (y en el caso de un

organismo anfitrión: en al menos una célula, parte, tejido u órgano de la misma). La invención también incluye generaciones adicionales, progenie y/o descendencia de la célula anfitriona u organismo anfitrión de la invención, que se pueden obtener, por ejemplo, por división celular o por reproducción sexual o asexual. Para producir/obtener la expresión de las secuencias de aminoácidos de la invención, la célula anfitriona transformada o el organismo anfitrión transformado pueden conservarse, mantenerse y/o cultivarse, en general, en condiciones tales que la secuencia de aminoácidos (deseada), Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención es expresado/producido. Las condiciones adecuadas serán evidentes para el experto y habitualmente dependerán de la célula anfitriona/organismo anfitrión utilizado, así como de los elementos reguladores que controlan la expresión de la secuencia de nucleótidos (relevante) de la invención. De nuevo, se hace referencia a los manuales y solicitudes de patentes mencionadas anteriormente en los párrafos sobre las construcciones genéticas de la invención. En general, las condiciones adecuadas pueden incluir el uso de un medio adecuado, la presencia de una fuente adecuada de alimentos y/o nutrientes adecuados, el uso de una temperatura adecuada y, opcionalmente, la presencia de un factor o compuesto inductor adecuado (p. ej., cuando las secuencias de nucleótidos de la invención están bajo el control de un promotor inducible); todos los cuales pueden ser seleccionados por el experto. De nuevo, bajo tales condiciones, las secuencias de aminoácidos de la invención se pueden expresar de manera constitutiva, de manera transitoria, o solo cuando se inducen de forma adecuada.

También será evidente para el experto que el polipéptido de la invención puede (en primer lugar) generarse en una forma inmadura (como se mencionó anteriormente), que luego puede someterse a una modificación postraduccional, dependiendo de la célula anfitriona/organismo anfitrión utilizado. También la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención se pueden glucosilar, de nuevo dependiendo de la célula anfitriona/organismo anfitrión utilizado. La secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención se puede aislar entonces la célula anfitriona/organismo anfitrión y/o del medio en el que se cultivó dicha célula anfitriona u organismo anfitrión, usando técnicas de aislamiento y/o de purificación de proteínas conocidos *per se*, tales como técnicas de cromatografía (preparativa) y/o electroforesis, técnicas de precipitación diferencial, técnicas de afinidad (p. ej., usando una secuencia de aminoácidos escindible específica fusionada con la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención) y/o técnicas inmunológicas preparativas (es decir, usando anticuerpos contra la secuencia de aminoácidos que se aislará). En general, para uso farmacéutico, los polipéptidos de la invención pueden ser formulados como una preparación farmacéutica o composiciones que comprenden al menos un polipéptido de la invención y al menos un vehículo, diluyente o excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más productos farmacéuticamente activos adicionales polipéptidos y/o compuestos. Por medio de ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea), para administración tópica, para administración por inhalación, mediante un parche transdérmico, mediante un implante, mediante un supositorio, etc. Tales formas de administración adecuadas, que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración, así como de los procedimientos y vehículos para su uso en la preparación de los mismos, serán evidentes para el experto, y se describen adicionalmente en el presente documento. Así, en un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene al menos un aminoácido de la invención, al menos un Nanobody (o ISV) de la invención o al menos un polipéptido de la invención y al menos un adecuado vehículo, diluyente o excipiente (es decir, adecuado para uso farmacéutico), y opcionalmente una o más sustancias activas adicionales. En general, las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención pueden formularse y administrarse de cualquier manera adecuada conocida por sí misma, por lo que se hace referencia, por ejemplo, a la técnica general anterior citada anteriormente (y, en particular, a los documentos WO 04/041862, WO 04/041863, WO 04/041865, WO 04/041867 y WO 08/020079) así como a los manuales estándar, tales como Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, EE. UU. (1990)), Remington, the Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams and Wilkins (2005); o el Handbook of Therapeutic Antibodies (S. Dubel, Ed.), Wiley, Weinheim, 2007 (véanse, por ejemplo, las páginas 252-255). Por ejemplo, las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención se pueden formular y administrar de cualquier manera conocida por sí misma para anticuerpos y fragmentos de anticuerpos convencionales (incluidos los ScFv y diacuerpos) y otras proteínas farmacéuticamente activas. Dichas formulaciones y procedimientos para preparar las mismas serán evidentes para el experto y, por ejemplo, incluyen preparaciones adecuadas para administración parenteral (p. ej., administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraluminal, intraarterial o intratecal) o para administración tópica (es decir, administración transdérmica o intradérmica). Las preparaciones para administración parenteral pueden ser, por ejemplo, soluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones estériles que son adecuadas para infusión o inyección. Los vehículos o diluyentes adecuados para tales preparaciones incluyen, por ejemplo, sin limitación, los mencionados en la página 143 de WO 08/020079. Habitualmente, se preferirán soluciones o suspensiones acuosas. La secuencia de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención también pueden administrarse usando procedimientos de administración de terapia génica. Véase, p. ej., la patente de EE. UU. N° 5.399.346. Usando un procedimiento de administración de terapia génica, las células primarias transfectadas con el gen que codifica una secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención pueden transfectarse adicionalmente con promotores específicos de tejido para dirigirse a órganos, tejido, injertos, tumores o células específicas y adicionalmente pueden transfectarse con secuencias de señalización y estabilización para expresión localizada subcelularmente. Así, las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención se pueden administrar sistémicamente, p. ej., por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible

asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de envoltura dura o blanda, pueden comprimirse en pastillas o incorporarse directamente con los alimentos de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención pueden combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de pastillas ingeribles, pastillas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos un 0,1 % de la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención. Su porcentaje en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de la secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Las pastillas, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes y agentes edulcorantes o aromatizantes, por ejemplo, los mencionados en las páginas 143-144 del documento WO 08/020079. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros diversos materiales pueden estar presentes como revestimientos o, si no, modificar la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, pastillas, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil- y propil-parabenos como conservantes, un colorante y aromatizante como aroma a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado para preparar cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención pueden incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

Las preparaciones y formulaciones para administración oral pueden proporcionarse también con un recubrimiento entérico que permitirá que las construcciones de la invención resistan el entorno gástrico y pasen al intestino. Más generalmente, las preparaciones y formulaciones para la administración oral se pueden formular de forma adecuada para su entrega en cualquier parte deseada del tubo digestivo. Además, se pueden usar supositorios adecuados para su entrega en el tubo digestivo la administración al tracto gastrointestinal. Las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención también se pueden administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección, como se describe adicionalmente en las páginas 144 y 145 del documento WO 08/020079. Para la administración tópica, las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y los polipéptidos de la invención se pueden aplicar en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido, como se describe adicionalmente en la página 145 del documento WO 08/020079.

Generalmente, la concentración de las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención en una composición líquida, tal como una loción, será de aproximadamente 0,1-25 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5-10 % en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo será aproximadamente 0,1-5 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0,5-2,5 % en peso. La cantidad de secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención requeridos para uso en el tratamiento variará no solo con la particular secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza del estado que se está tratando y la edad y estado del paciente y, en última instancia, quedará a discreción del responsable clínico o médico responsable. También la dosificación de las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención varían dependiendo de la célula, tumor, tejido, injerto u órgano diana. La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis en sí misma puede dividirse adicionalmente, p. ej., en una serie de administraciones discretas espaciadas holgadamente; tales como múltiples inhalaciones de un insuflador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo. Un régimen de administración podría incluir un tratamiento diario a largo plazo. Por "largo plazo" se entiende al menos dos semanas y, preferiblemente, varias semanas, meses o años de duración. Las modificaciones necesarias en este intervalo de dosificación pueden ser determinadas por un experto en la materia usando solo experimentación de rutina dadas las enseñanzas del presente documento. Véase Remington's Pharmaceutical Sciences (Martin, E.W., ed. 4), Mack Publishing Co., Easton, PA. La dosificación también puede ser ajustada por cada médico en caso de cualquier complicación.

En otro aspecto, se divulga un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad y trastornos relacionados con los mecanismos inmunitarios de la invención, comprendiendo dicho procedimiento administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente activa de una secuencia de aminoácidos de la invención, de un Nanobody (o ISV) de la invención, de un polipéptido de la invención, y/o de una composición farmacéutica que comprende la misma. En el contexto de la presente invención, el término "prevención y/o tratamiento" no solo comprende evitar y/o tratar la enfermedad, sino que también comprende, en general, evitar la aparición de la enfermedad, ralentizar o revertir el avance de la enfermedad, evitar o ralentizar la aparición de uno o más síntomas asociados con la enfermedad, reducir y/o aliviar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, reducir la gravedad y/o duración de la enfermedad y/o de cualquiera de los síntomas asociados con ella y/o evitar un aumento adicional en la gravedad de la enfermedad y/o de cualquiera de los síntomas asociados con la misma,

preveniendo, reduciendo o revirtiendo cualquier daño fisiológico causado por la enfermedad, y en general cualquier Como será evidente para el experto, el sujeto a tratar será en particular una persona que padece, o está en riesgo de padecer, las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento. La invención se refiere a un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno que está asociado con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con su actividad biológica o farmacológica, y/o con las vías biológicas o la señalización en las que interviene cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente activa de una secuencia de aminoácidos de la invención, de un Nanobody (o ISV) de la invención, de un polipéptido de la invención, y/o de una composición farmacéutica que comprende la misma. En particular, la invención se refiere a un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno que puede ser tratada mediante la modulación de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, su actividad biológica o farmacológica, y/o las vías biológicas o la señalización en las que cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas interviene, comprendiendo dicho procedimiento administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente activa de una secuencia de aminoácidos de la invención, de un Nanobody (o ISV) de la invención, de un polipéptido de la invención, y/o de una composición farmacéutica que comprenda la misma. En particular, dicha cantidad farmacéuticamente eficaz puede ser una cantidad que es suficiente para modular cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, su actividad biológica o farmacológica, y/o las vías biológicas o la señalización en las que interviene cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas; y/o una cantidad que proporciona un nivel de la secuencia de aminoácidos de la invención, de un Nanobody (o ISV) de la invención, de un polipéptido de la invención en la circulación que sea suficiente para modular cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, su actividad biológica o farmacológica, y/o las vías biológicas o señalización en las que interviene cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. La divulgación se refiere, por otra parte, a un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno que pueda evitarse y/o tratarse administrando una secuencia de aminoácidos de la invención, un Nanobody (o ISV) de la invención o un polipéptido de la invención a un paciente, comprendiendo dicho procedimiento administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente activa de una secuencia de aminoácidos de la invención, de un Nanobody (o ISV) de la invención, de un polipéptido de la invención, y/o de una composición farmacéutica que comprende la misma. Más concretamente, la invención se refiere a un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno elegido del grupo que consiste en las enfermedades y trastornos enumerados en el presente documento, comprendiendo dicho procedimiento administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente activa de una secuencia de aminoácidos de la invención, de un Nanobody (o ISV) de la invención, de un polipéptido de la invención, y/o de una composición farmacéutica que comprende la misma. Los ejemplos de las enfermedades y trastornos de la invención relacionados con el sistema inmunológico serán evidentes para el experto basado en la divulgación del presente documento, y por ejemplo incluyen las siguientes enfermedades y trastornos: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, espondiloartropatías, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias idiopáticas, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémica, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad renal mediada por mecanismos inmunitarios, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico como esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barre y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedades hepatobiliares tal como hepatitis activa crónica autoinmunitaria infecciosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria del intestino, enteropatía sensible al gluten y enfermedad de Whipple, enfermedades de la piel autoinmunitarias o mediadas por mecanismos inmunitarios incluidas enfermedades de la piel bullosa, eritema multiforme y dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedades alérgicas como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad alimentaria y urticaria, enfermedades inmunológicas del pulmón tales como neumonía eosinófila, fibrosis pulmonar idiopática y neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades asociadas al trasplante, incluido el rechazo del injerto y enfermedad del injerto frente al anfitrión.

En los procedimientos anteriores, polipéptidos de la invención y/o las composiciones que las comprenden pueden administrarse de cualquier manera adecuada, dependiendo de la formulación o composición farmacéutica específica que se usará. Así, las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y/o polipéptidos de la invención y/o las composiciones que los comprenden pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, intraperitoneal (p. ej., por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular o por cualquier otra vía de administración que eluda el tubo digestivo), por vía intranasal, transdérmica, tópica, por medio de un supositorio, por inhalación, de nuevo dependiendo de la formulación o composición farmacéutica específica que se utilizará. El responsable clínico podrá seleccionar una vía de administración adecuada y una formulación o composición farmacéutica adecuada para usar en dicha administración, dependiendo de la enfermedad o trastorno que se va a evitar o tratar y otros factores bien conocidos por el responsable clínico.

Los polipéptidos de la invención y/o las composiciones que los comprenden se administran según un régimen de tratamiento que es adecuado para evitar y/o tratar la enfermedad o trastorno a evitar o tratar. El responsable clínico generalmente podrá determinar un régimen de tratamiento adecuado, dependiendo de factores tales como la enfermedad o trastorno que será evitada o tratada, la gravedad de la enfermedad que se tratará y/o la gravedad de

los síntomas de la misma, la secuencia de aminoácidos específica, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención a usar, la vía de administración específica y la formulación o composición farmacéutica a usar, la edad, el sexo, el peso, la dieta, el estado general del paciente y factores similares bien conocidos por el responsable clínico.

5 En general, el régimen de tratamiento comprenderá la administración de una o más secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y/o polipéptidos de la invención, o de una o más composiciones que los comprenden, en una o más cantidades o dosis farmacéuticamente eficaces. La cantidad o cantidades específicas o dosis a administrar pueden determinarse por el responsable clínico, de nuevo basado en los factores citados anteriormente.

10 En general, para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento y dependiendo de la enfermedad o trastorno específico a tratar, la potencia del polipéptido específico de la invención que se va a usar, la vía de administración específica y la formulación o composición farmacéutica específica usada, las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención generalmente se administrarán en una cantidad entre 1 gramo y 0,01 microgramos por kg de peso corporal por día, preferiblemente entre 0,1 gramo y 0,1 microgramos por kg de peso corporal por día, tal como aproximadamente 1, 15 10, 100 o 1.000 microgramos por kg de peso corporal por día, ya sea continuamente (p. ej., por infusión), como una sola dosis diaria o como múltiples dosis divididas a lo largo del día. El responsable clínico generalmente podrá determinar una dosis diaria adecuada, dependiendo de los factores mencionados en el presente documento. También será evidente que, en casos específicos, el responsable clínico puede optar por desviarse de estas cantidades, por ejemplo, sobre la base de los factores citados anteriormente y su juicio experto. En general, se puede obtener una guía de sobre las cantidades a administrar a partir de las cantidades generalmente administradas para anticuerpos o fragmentos de anticuerpos convencionales comparables contra la misma diana administrada a través de esencialmente la misma vía, teniendo en cuenta, sin embargo, las diferencias en afinidad/avidez, eficacia, biodistribución, vida media y factores similares bien conocidos por el experto.

20 Por lo general, en el procedimiento anterior, se usará una sola secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención. Sin embargo, está dentro del alcance de la invención usar dos o más secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y/o polipéptidos de la invención combinados.

25 Los polipéptidos de la invención también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos o principios adicionales farmacéuticamente activos, es decir, como un régimen de tratamiento combinado, que puede conducir o no a un efecto sinérgico. De nuevo, el responsable clínico podrá seleccionar tales compuestos o principios adicionales, así como un régimen de tratamiento combinado adecuado, basado en los factores citados anteriormente y su juicio experto. En particular, las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o ISV) y polipéptidos de la invención se pueden usar en combinación con otros compuestos o principios farmacéuticamente activos que son o pueden ser utilizados para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos citados en el presente documento, como resultado de lo cual puede obtenerse o no un efecto sinérgico. Ejemplos de tales compuestos y principios, así como vías, procedimientos y formulaciones o composiciones farmacéuticas para administrarlos resultarán evidentes para el responsable clínico.

30 Cuando dos o más sustancias o principios se van a usar como parte de un régimen de tratamiento combinado, pueden administrarse por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración, esencialmente al mismo tiempo o en diferentes momentos (p. ej., de forma esencialmente simultánea, consecutiva o según un régimen alternativo). Cuando las sustancias o principios se deben administrar simultáneamente por la misma vía de administración, se pueden administrar como formulaciones o composiciones farmacéuticas diferentes o como parte de una formulación o composición farmacéutica combinada, como será evidente para el experto.

35 Además, cuando se utilicen dos o más sustancias o principios activos como parte de un régimen de tratamiento combinado, cada una de las sustancias o principios se pueden administrar en la misma cantidad y según el mismo régimen que se usa cuando el compuesto o principio se usa a su manera, y tal uso combinado puede conducir o no a un efecto sinérgico. Sin embargo, cuando el uso combinado de las dos o más sustancias activas o principios conduce a un efecto sinérgico, puede ser posible también reducir la cantidad de una, más de una o todas las sustancias o principios que se administrarán, al tiempo que se consigue la acción terapéutica deseada. Esto puede ser útil, por ejemplo, para evitar, limitar o reducir cualquier efecto secundario no deseado que esté asociado con el uso de una o más de las sustancias o principios cuando se usan en sus cantidades habituales, mientras todavía se obtiene el producto farmacéutico o terapéutico deseado.

40 Cuando dos o más sustancias o principios se van a usar como parte de un régimen de tratamiento combinado, pueden administrarse por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración, esencialmente al mismo tiempo o en diferentes momentos (p. ej., de forma esencialmente simultánea, consecutiva o según un régimen alternativo). Cuando las sustancias o principios se deben administrar simultáneamente por la misma vía de administración, se pueden administrar como formulaciones o composiciones farmacéuticas diferentes o como parte de una formulación o composición farmacéutica combinada, como será evidente para el experto.

45 Además, cuando se utilicen dos o más sustancias o principios activos como parte de un régimen de tratamiento combinado, cada una de las sustancias o principios se pueden administrar en la misma cantidad y según el mismo régimen que se usa cuando el compuesto o principio se usa a su manera, y tal uso combinado puede conducir o no a un efecto sinérgico. Sin embargo, cuando el uso combinado de las dos o más sustancias activas o principios conduce a un efecto sinérgico, puede ser posible también reducir la cantidad de una, más de una o todas las sustancias o principios que se administrarán, al tiempo que se consigue la acción terapéutica deseada. Esto puede ser útil, por ejemplo, para evitar, limitar o reducir cualquier efecto secundario no deseado que esté asociado con el uso de una o más de las sustancias o principios cuando se usan en sus cantidades habituales, mientras todavía se obtiene el producto farmacéutico o terapéutico deseado.

50 La eficacia del régimen de tratamiento utilizado según la invención se puede determinar y/o seguir de cualquier manera conocida por sí misma para la enfermedad o trastorno involucrado, como será evidente para el responsable clínico. El responsable clínico también podrá, según corresponda y caso por caso, cambiar o modificar un régimen de tratamiento particular, para lograr el efecto terapéutico deseado, para evitar, limitar o reducir los efectos secundarios no deseados, y/o lograr un equilibrio apropiado entre lograr el efecto terapéutico deseado por una parte y evitar, limitar o reducir los efectos secundarios no deseados por otra parte. En general, se seguirá el régimen de tratamiento hasta que se logre el efecto terapéutico deseado y/o mientras se mantenga el efecto terapéutico deseado. De nuevo, esto puede ser determinado por el responsable clínico.

55 En otro aspecto y según se define en las reivindicaciones, la invención se refiere a un polipéptido de la invención

para usar en la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad y trastornos relacionados con los mecanismos inmunitarios de la invención; y/o para uso en uno o más de los procedimientos de tratamiento mencionados en el presente documento.

5 El sujeto a ser tratado puede ser cualquier animal de sangre caliente, pero es en particular un mamífero, y más concretamente un ser humano. Por ejemplo, se ha descubierto que la mayoría de los Nanobodies (o ISV) se originaban principalmente contra IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F (o combinaciones de éstas) de la reacción cruzada de la invención con IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F (o combinaciones de éstas) de títes. Como será evidente para el experto, el sujeto a tratar será en particular una persona que padece o está en riesgo de padecer las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento.

10 La invención se refiere también a un polipéptido de la invención para uso en la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno que pueda evitarse y/o tratarse administrando una secuencia de aminoácidos, Nanobody (o ISV) o polipéptido de la invención a un paciente.

Más concretamente, la invención se refiere a un polipéptido de la invención para usar en la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos de la invención relacionados con el sistema inmunológica inmunidad, y, en particular, para la prevención y tratamiento de una o más de las enfermedades y trastornos enumerados en el presente documento. De nuevo, en dicha composición farmacéutica, una o más secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o los ISV) o polipéptidos de la invención también se pueden combinar de forma adecuada con uno o más principios activos, tales como los mencionados en el presente documento. Finalmente, aunque se prefiere mucho más el uso de los Nanobodies (o los ISV) de la invención (como se define en el presente documento) y de los polipéptidos de la invención, será evidente que sobre la base de la divulgación del presente documento, el experto en la materia también podrá diseñar y/o generar, de forma análoga, otras secuencias de aminoácidos y, en particular, anticuerpos de (un solo) dominio contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, así como polipéptidos que comprenden tales anticuerpos de (un solo) dominio. Por ejemplo, también será evidente para el experto que es posible "injertar" una o más de las CDR mencionadas anteriormente para los Nanobodies (o los ISV) de la invención en dichos anticuerpos de (un solo) dominio u otros andamios de proteínas, que incluyen, pero no se limitan a, andamios humanos o andamios no inmunoglobulínicos. Los andamiajes adecuados y las técnicas para tal injerto de CDR resultarán evidentes para el experto y son bien conocidos en la técnica, véanse, por ejemplo, los mencionados en el documento WO 08/020079. Por ejemplo, las técnicas conocidas *per se* para injertar CDR de ratón o rata sobre entramados y andamios humanos pueden usarse de manera análoga para proporcionar proteínas químicas que comprenden una o más de las CDR de los Nanobodies (o los ISV) de la invención y uno o más regiones o secuencias de entramado humanas. También debe señalarse que, cuando los Nanobodies (o los ISV) de las invenciones contienen una o más secuencias de CDR distintas a las secuencias de CDR preferidas mencionadas anteriormente, estas secuencias de CDR se pueden obtener de cualquier manera conocida *per se*, por ejemplo, usando uno o más de las técnicas descritas en el documento WO 08/020079. Otros usos de las secuencias de aminoácidos, Nanobodies (o los ISV), polipéptidos, ácidos nucleicos, construcciones genéticas y anfitriones y células anfitrionas de la invención resultarán evidentes para el experto basado en la divulgación del presente documento. Por ejemplo, y sin limitación, las secuencias de aminoácidos de la invención se pueden enlazar a un vehículo o vehículo sólido adecuados para proporcionar un medio que se pueda usar de manera conocida *per se* para purificar cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, a partir de composiciones y preparaciones que comprenden las mismas. Los derivados de las secuencias de aminoácidos de la invención que comprenden una etiqueta detectable adecuada también pueden usarse como marcadores para determinar (cualitativa o cuantitativamente) la presencia de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, en una composición o preparación o como un marcador para detectar selectivamente la presencia de cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, en la superficie de una célula o tejido (por ejemplo, en combinación con técnicas adecuadas de clasificación de células).

Algunos aspectos muy preferidos que se pueden utilizar con la invención son:

- Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra y/o que se puede unir específicamente con cualquier IL-17A humana, IL-17F humana y/o IL-17 A/F humana, incluidas las combinaciones de éstas.
- 50 • Una secuencia de aminoácidos respectiva con una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $10^{-4} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ .
- Una secuencia de aminoácidos respectiva con una afinidad por IL-17A humana, IL-17F humana y/o IL-17A/F humana, incluidas las combinaciones de éstas, menores que 1 nM.
- Una secuencia de aminoácidos respectiva que comprende un pliegue de inmunoglobulina.
- 55 • Una secuencia de aminoácidos respectiva que es una secuencia de inmunoglobulina.
- Una secuencia de aminoácidos respectiva que consiste esencialmente en una secuencia de dominio variable de cadena ligera (p. ej., una secuencia VL); o de una secuencia de dominio variable de

cadena pesada (p. ej., una secuencia VH).

- Una secuencia de aminoácidos respectiva que consiste esencialmente en un Nanobody.
- 5 • Una secuencia de aminoácidos respectiva que consiste esencialmente en un polipéptido que tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693, en las que a efectos de determinar el grado de identidad aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR; y en que preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen entre los restos de Distintivo mencionados en el Tabla B-2.
- 10 • Una secuencia de aminoácidos respectiva que se puede unir específicamente a la IL-17A humana.
- Una secuencia de aminoácidos respectiva según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se puede unir específicamente a IL-17A humana e IL-17A/F humana.
- Una secuencia de aminoácidos respectiva que se puede unir específicamente a IL-17F humana.
- Una secuencia de aminoácidos respectiva que se puede unir específicamente a IL-17A, IL-17F e IL-17A/F humanas.
- 15 • Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a, IL-17A e IL-17A/F humana (clase 2), caracterizada porque la secuencia de aminoácidos se une a un L74A o un Y85A o un mutante H54A IL-17A con afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia de la IL-17A de tipo salvaje.
- 20 • Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a, IL-17A, IL-17F e IL-17A/F humanas (clase 4), caracterizada porque la secuencia de aminoácidos se une a un L74A o un Y85A o un mutante N88A IL-17A con afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia de la IL-17A de tipo salvaje.
- 25 • Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a, IL-17F humana, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos se une a R47A o R73A o I86A o a un mutante N89A IL-17F con afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia de IL-17F de tipo salvaje.
- 30 • Una primera secuencia de aminoácidos que compite por la unión a IL-17A y/o IL-17 A/F humana con una segunda secuencia de aminoácidos, en donde esa segunda secuencia de aminoácidos se une específicamente a IL-17A humana e IL-17A/F (clase 2), y en donde esa segunda secuencia de aminoácidos se une a L74A o Y85A o a un mutante H54A IL-17A con afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia de la IL-17A de tipo salvaje, no siendo la primera secuencia de aminoácidos IL-17 A, IL-17 A/F y/o IL-17F.
- 35 • Una primera secuencia de aminoácidos que compite por la unión a IL-17A, IL-17 A/F y/o IL-17F humanas con una segunda secuencia de aminoácidos, en donde dicha segunda secuencia de aminoácidos se une específicamente a IL-17A, IL-17F e IL-17A/F humanas (clase 4), y en donde esa segunda secuencia de aminoácidos se une a L74A o Y85A o mutante N88A IL-17A con afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia de la IL-17A de tipo salvaje, no siendo la primera secuencia de aminoácidos IL-17A, IL-17 A/F y/o IL-17F.
- 40 • Una primera secuencia de aminoácidos que compite por la unión a IL-17F humana con una segunda secuencia de aminoácidos, en donde esa segunda secuencia de aminoácidos se une específicamente a IL-17F humana, y en donde esa segunda secuencia de aminoácidos se une a R47A o R73A o I86A o mutante N89A IL-17F con afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia de la IL-17F de tipo salvaje, no siendo la primera secuencia de aminoácidos IL-17A, IL-17 A/F y/o IL-17F.
- 45 • Un polipéptido que comprende al menos una secuencia de aminoácidos de la invención.
- Uso de una secuencia de aminoácidos y/o un polipéptido de la invención para el tratamiento de una enfermedad.
- 50 • Uso de una secuencia de aminoácidos y/o de la invención para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil crónica, espondiloartropatías, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias idiopáticas, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémica, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad renal mediada por mecanismos inmunitarios, enfermedades desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico como esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barre y

5 polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedades hepato biliares tales como hepatitis crónica activa autoinmunitaria e infecciosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía sensible al gluten y enfermedad de Whipple, enfermedades de la piel autoinmunitarias o mediadas por mecanismos inmunitarios incluidas las enfermedades de la piel bullosa, eritema multiforme y dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad alimentaria y urticaria, enfermedades inmunológicas de pulmón tales como neumonía eosinófila, fibrosis pulmonar idiopática y neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades asociadas a trasplantes incluidas el rechazo de injertos y enfermedad de injerto contra anfitrión; o

10 una composición farmacéutica que comprende un polipéptido y/o una secuencia de aminoácidos de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil crónica, espondiloartropatías, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias idiopáticas, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémica, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad renal mediada por  
 15 mecanismos inmunitarios, enfermedades desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico como esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barre y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedades hepato biliares tales como hepatitis crónica activa autoinmunitaria e infecciosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía sensible al gluten y enfermedad de Whipple,  
 20 enfermedades de la piel autoinmunitaria o mediadas por mecanismos inmunitarios incluidas las enfermedades de la piel bullosa, eritema multiforme y dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad alimentaria y urticaria, enfermedades inmunológicas de pulmón tales como neumonía eosinófila, fibrosis pulmonar idiopática y neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades asociadas a trasplantes, incluidas el rechazo de injertos y  
 25 la enfermedad de injerto contra anfitrión; o

un procedimiento para tratar a un paciente que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un polipéptido y/o secuencia de aminoácidos según las reivindicaciones 1 a 13, en donde el procedimiento es adecuado para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil crónica, espondiloartropatías, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias idiopáticas, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémica, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad renal mediada por mecanismos inmunitarios, enfermedades desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico tal como esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barre, y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedades hepato biliares tales como hepatitis crónica activa autoinmunitaria e infecciosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía sensible al gluten, y enfermedad de Whipple, enfermedades de la piel autoinmunitarias o mediadas por mecanismos inmunitarios incluidas las enfermedades de la piel bullosa, eritema multiforme y dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedades alérgicas tal como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad alimentaria y urticaria, enfermedades inmunológicas de pulmón como neumonía eosinófila, fibrosis pulmonar idiopática y neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades asociadas a trasplantes, incluidas el rechazo del injerto y la enfermedad de injerto contra anfitrión.

- Una composición farmacéutica que comprende una secuencia de aminoácidos y/o un polipéptido de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Algunos aspectos de la divulgación se enumeran a continuación.

Aspecto A-1: Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, preferiblemente dicha secuencia de aminoácidos funciona como unidad de unión.

50 Aspecto A-2: Una secuencia de aminoácidos según el aspecto A-1, que está esencialmente en forma aislada.

Aspecto A-3: Una secuencia de aminoácidos según los aspectos A-1 o A-2, para la administración a un sujeto, en donde dicha secuencia de aminoácidos no se produce de manera natural en dicho sujeto.

55 Aspecto A-4: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-5: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) de entre  $10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  y aproximadamente  $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , tal como entre  $10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Tal secuencia de aminoácidos puede en particular, ser una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-6: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $1 \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^{-2} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , tal como entre  $10^{-4} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ . Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-7: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad menor que 500 nM, preferiblemente menor que 200 nM, más preferiblemente menor que 10 nM, tal como menor de 500 pM. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-8: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un polipéptido que

i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693, en la que, a los fines de determinar el grado de identidad de aminoácidos, los restos de aminoácidos que forman la las secuencias de CDR no se tienen en cuenta;

y en que:

ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen entre los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2.

Aspecto A-9: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un Nanobody que

i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693, en la que, a los fines de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

y en que:

ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen entre los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2.

Aspecto A-10: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que además de al menos un sitio de unión para la unión contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, contiene uno o más sitios de unión adicionales para la unión contra otros antígenos, proteínas o dianas.

Aspecto A-11: Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a, cualquiera de la IL-17A.

Aspecto A-12: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a cualquiera de la IL-17A con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-13: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a cualquiera de la IL-17A con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) de entre  $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y aproximadamente  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , tal como entre  $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-14: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a cualquiera de la IL-17A con una velocidad de disociación (velocidad  $k_{off}$ ) entre  $1 \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^{-2} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , tal como entre  $10^{-4} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ . Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-15: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a cualquiera de la IL-17A con una afinidad menor de 500 nM, preferiblemente menor de 200 nM, más preferiblemente menos de 10 nM, tal como menos de 500 pM. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-16: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un polipéptido que

i) tiene al menos 80 % de aminoácidos identidad con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 627, en la que, a los fines de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR,

y en que

ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen a partir de los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2.

Aspecto A-17: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un Nanobody que

i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 627, en las cuales, a efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

y en que:

ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen a partir de los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2.

Aspecto A-18: Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a, cualquiera de la IL-17A e IL-17A/F.

Aspecto A-19: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17A e IL-17A/F con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-20: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17A e IL-17A/F con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) de entre  $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  a aproximadamente  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , tal como entre  $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-21: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17A e IL-17A/F con una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $1 \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^{-2} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , tal como entre  $10^{-4} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ . Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-22: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17A e IL-17A/F con una afinidad menor que 500 nM, preferiblemente menor que 200 nM, más preferiblemente menor que 10 nM, tal como menor que 500 pM. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-23: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un polipéptido que

i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 628 a 639, en la que, a los efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

5 y en que:

ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen entre los restos de Distintivo mencionados en el Tabla B-2.

10 Aspecto A-24: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un Nanobody que

i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 628 a 339, en la que, a los efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

15 y en que:

ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen entre los restos de Distintivo mencionados en el Tabla B-2.

20 Aspecto A-25: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que además del, al menos, un sitio de unión para la unión contra IL-17A e IL-17A/F, contiene uno o más sitios de unión adicionales para la unión contra otros antígenos, proteínas o dianas.

Aspecto A-26: Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a, IL-17F.

25 Aspecto A-27: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17F con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

30 Aspecto A-28: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17F con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) de entre  $10^2 M^{-1} s^{-1}$  a aproximadamente  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , como entre  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ . Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

35 Aspecto A-29: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17F con una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $1 s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^{-2} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , tal como entre  $10^{-4} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ . Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores

40 Aspecto A-30: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17F con una afinidad menor que 500 nM, preferiblemente menor que 200 nM, más preferiblemente menor que 10 nM, tal como menor que 500 pM. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

Aspecto A-31: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un polipéptido que

45 i) tiene al menos 80 % de aminoácidos identidad con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 640 a 649, en la que, a los efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR,

y en que

50 ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen entre los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2.

Aspecto A-32: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un Nanobody que

5 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 640 a 649, en la que, a los efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

y en que:

10 ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen a partir de los restos de Distintivo mencionados en Tabla B-2.

Aspecto A-33: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que además del, al menos, un sitio de unión para la unión contra IL-17F, contiene uno o más sitios de unión adicionales para unirse contra otros antígenos, proteínas o dianas.

15 Aspecto A-34: Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a, IL-17A, IL-17F e IL-17A/F.

20 Aspecto A-35: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17A, IL-17F e IL-17A/F con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

25 Aspecto A-36: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17A, IL-17F e IL-17A/F con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) de entre  $10^2 M^{-1} s^{-1}$  a aproximadamente  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , tal como entre  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ . Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

30 Aspecto A-37: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17A, IL-17F e IL-17A/F con una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $1 s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^{-2} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , tal como entre  $10^{-4} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ . Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

35 Aspecto A-38: Una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a IL-17A, IL-17F e IL-17A/F con una afinidad menor que 500 nM, preferiblemente menor que 200 nM, más preferiblemente menor que 10 nM, tal como menor que 500 pM. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores.

40 Aspecto A-39: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que es una secuencia de aminoácidos de origen natural (de cualquier especie adecuada, en particular mamífero tal como humano o títi) o una secuencia de aminoácidos sintética o semi-sintética.

Aspecto A-40: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que comprende un pliegue de inmunoglobulina o que en condiciones adecuadas es capaz de formar un pliegue de inmunoglobulina.

45 Aspecto A-41: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores que consiste esencialmente en 4 regiones de entramado (FR1 a FR4 respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3 respectivamente).

Aspecto A-42: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores que es una secuencia de inmunoglobulina.

50 Aspecto A-43: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores que es una secuencia de inmunoglobulina natural (de cualquier especie adecuada) o una secuencia de inmunoglobulina sintética o semisintética.

Aspecto A-44: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores que es una secuencia de inmunoglobulina humanizada, una secuencia de inmunoglobulina camelizada o una secuencia de inmunoglobulina que se ha obtenido mediante técnicas tales como la maduración de la afinidad.

Aspecto A-45: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores que consiste esencialmente en una secuencia de dominio variable de cadena ligera (p. ej., una secuencia VL); o una secuencia de dominio variable de cadena pesada (p. ej., una secuencia VH).

5 Aspecto A-46: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores que consiste esencialmente en una secuencia de dominio variable de cadena pesada que se deriva de un anticuerpo convencional de cuatro cadenas o que consiste esencialmente en una secuencia de dominio variable de cadena pesada que se deriva de anticuerpo de cadena pesada.

10 Aspecto A-47: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores que consiste esencialmente en un anticuerpo de dominio (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para uso como un anticuerpo de dominio), de un anticuerpo de dominio único (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para usar como un anticuerpo de dominio único), de un "dAb" (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para uso como dAb) o de un Nanobody (que incluye, pero no se limita a, una secuencia de V<sub>HH</sub>).

15 Aspecto A-48: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores que consiste esencialmente en un Nanobody.

Aspecto A-49: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores que consiste esencialmente en un Nanobody que

20 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 1 a 22, en las que, a los efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

y en que:

25 ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen entre los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2.

Aspecto A-50: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un polipéptido que

30 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 650 a 693, en las que, a efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

y en que:

35 ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen a partir de los restos de Distintivo mencionados en el Tabla B-2.

Aspecto A-51: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un Nanobody que

40 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 650 a 693, en las que, a efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

y en que:

45 ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen a partir de los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2.

Aspecto A-52: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que consiste esencialmente en un Nanobody humanizado.

50 Aspecto A-53: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que además de, al menos, un sitio de unión para la unión contra IL-17A, IL-17F e IL-17A/F contiene uno o más sitios de unión adicionales para la unión contra otros antígenos, proteínas o dianas.

Aspecto A-54: Una secuencia de aminoácidos según cada uno y cualquiera de los aspectos

anteriores A-1 a A-53, en el que dicha secuencia de aminoácidos es un ISV (como se define en el presente documento) y funciona como una unidad de unión.

Aspectos basados en CDR

5 Aspecto B-1: Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra y/o que puede específicamente unir (p. ej., una unidad de unión) cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, y que comprende uno o más tramos de restos de aminoácidos elegidos del grupo que consiste en:

- a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- 10 b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- 15 e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- 20 h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

o cualquier combinación adecuada de los mismos.

25 Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54.

30 Aspecto B-2: Una secuencia de aminoácidos según el aspecto B-1, en la que al menos uno de dichos los tramos de restos de aminoácidos forman parte del sitio de unión al antígeno para la unión contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F que incluyen 10 combinaciones de éstas.

35 Aspecto B-3: Una secuencia de secuencia de aminoácidos que está dirigida contra y/o que puede unir específicamente cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que comprende dos o más tramos de restos de aminoácidos elegidos del grupo que consiste en:

- a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- 40 b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- 45 e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

tal que (i) cuando el primer tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según a), b) o c), el segundo tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según d), e), f), g), h) o i); (ii) cuando el primer tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según d), e) o f), el segundo tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según a), b), c), g), h) o i); o (iii) cuando el primer tramo de restos de aminoácidos corresponde a una de las secuencias de aminoácidos según g), h) o i), el segundo tramo de restos de aminoácidos corresponde a uno de las secuencias de aminoácidos de ácido según a), b), c), d), e) o f).

Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 o B-2.

Aspecto B-4: Una secuencia de aminoácidos según el aspecto B-3, en la que al menos dos tramos de restos de aminoácidos forman parte del sitio de unión al antígeno para la unión contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.

Aspecto B-5: Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra, y/o que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que comprende tres o más tramos de restos de aminoácidos, en las que el primer tramo de restos de aminoácidos se elige del grupo que consiste en:

- a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

el segundo tramo de restos de aminoácidos se elige del grupo que consiste en:

- d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

y el tercer tramo de restos de aminoácidos se elige del grupo que consiste en:

- g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551.

Dicha secuencia de aminoácidos de ácido puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A1 a A-54 y/o B1 a B-4.

Aspecto B-6: Una secuencia de aminoácidos según el aspecto B-5, en la que al menos tres tramos de restos de aminoácidos forman parte del sitio de unión al antígeno para unión contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.

Aspecto B-7: Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra y/o que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, en las que las secuencias de CDR de dicha secuencia de aminoácidos tienen al menos 70 % de identidad de aminoácidos, preferiblemente al menos 80 % de identidad de aminoácidos, más preferiblemente al menos 90 % de identidad de aminoácidos, tal como 95 % de identidad de aminoácidos o más, o incluso esencialmente 100 % de identidad de aminoácidos con las secuencias de CDR de al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54 y/o B-1 a B-6.

Aspecto B-8: Una secuencia de aminoácidos según cada uno de los aspectos anteriores B-1 a B-7, en los que dicha secuencia de aminoácidos es un ISV (como se define en el presente documento).

Aspecto C-1: Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que bloquea en cruz la unión (p. ej., una unidad de unión) de al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54 y/o según los aspectos B-1 a B-8. Además, preferiblemente, tal secuencia de aminoácidos se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.

Aspecto C-2: Una secuencia de aminoácidos que está dirigida contra cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que tiene bloqueo en cruz para unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, por al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693. Dicha secuencia de aminoácidos puede ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54 y/o según los aspectos B-1 a B-8. Además, preferiblemente, dicha secuencia de aminoácidos se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.

Aspecto C-3: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos C-1 o C-2, en la que la capacidad de dicha secuencia de aminoácidos para bloquear transversalmente o para ser bloqueada en cruz se detecta en un ensayo Biacore.

Aspecto C-4: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos C-1 a C-3 en donde la capacidad de dicha secuencia de aminoácidos para bloquear transversalmente o para ser bloqueada en cruz se detecta en un ensayo ELISA.

Aspecto C-5: Una secuencia de aminoácidos según cada uno y cualquiera de los aspectos anteriores C-1 a C-4, en la que dicha secuencia de aminoácidos es un ISV (como se define en el presente documento), y preferiblemente funciona como una unidad de unión.

Aspecto D-1: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8 o C-1 a C-5, que está en forma esencialmente aislada.

Aspecto D-2: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, y/o D-1 para la administración a un sujeto, en el que dicha secuencia de aminoácidos no aparece de forma natural en dicho sujeto.

Aspecto D-3: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, y/o D-1 a D-2 que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro.

Aspecto D-4: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, y/o D-1 a D-3 que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) de entre  $10^2 M^{-1} s^{-1}$  y aproximadamente  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , tal como entre  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ .

Aspecto D-5: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, y/o D-1 a D-4 que se pueden unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $1 s^{-1}$  y  $10^6 s^{-1}$  preferiblemente entre  $10^2 s^{-1}$  y  $10^6 s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^3 s^{-1}$  y  $10^6 s^{-1}$ , tal como entre  $10^4 s^{-1}$  y  $10^6 s^{-1}$ .

Aspecto D-6: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, y/o D-1 a D-5 que se pueden unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad menor que 500 nM, preferiblemente menor que 200 nM, más preferiblemente menos de 10 nM, como menos de 500 pM.

Aspecto D-7: Una secuencia de aminoácidos según cada uno de los aspectos anteriores D-1 a D-6, en los que dicha secuencia de aminoácidos es un ISV (como se define en el presente documento), y preferiblemente funciona como una unidad de unión.

Las secuencias de aminoácidos según los aspectos D-1 a D-7 pueden ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54.

- 5 Aspecto E-1: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5 y/o D-1 a D-7, que es una secuencia de aminoácidos de origen natural (de cualquier especie adecuada) o una secuencia de aminoácidos sintética o semisintética.
- Aspecto E-2: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 que comprende un pliegue de inmunoglobulina o que en condiciones adecuadas puede formar un pliegue de inmunoglobulina.
- 10 Aspecto E-3: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 o E-2, que es una secuencia de inmunoglobulina.
- Aspecto E-4: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 a E-3, que es una secuencia de inmunoglobulina de origen natural (de cualquier especie adecuada) o una secuencia de inmunoglobulina sintética o semisintética.
- 15 Aspecto E-5: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 a E-4 que es una secuencia de inmunoglobulina humanizada, una secuencia de inmunoglobulina camelizada o una secuencia de inmunoglobulina que se ha obtenido mediante técnicas tales como maduración por afinidad.
- Aspecto E-6: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 a E-5 que consiste esencialmente en una secuencia de dominio variable de cadena ligera (p. ej., una secuencia V<sub>L</sub>); o de una secuencia de dominio variable de cadena pesada (p. ej., una secuencia V<sub>H</sub>).
- 20 Aspecto E-7: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 a E-6, que consiste esencialmente en una secuencia de dominio variable de cadena pesada que se deriva de un anticuerpo de cuatro cadenas convencional o que consiste esencialmente en una secuencia de dominio variable de cadena pesada que se deriva de anticuerpo de cadena pesada.
- 25 Aspecto E-8: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o de E-1 a E-7, que consiste esencialmente en un anticuerpo de dominio (o una secuencia de aminoácidos An que es adecuada para usar como un anticuerpo de dominio), de un anticuerpo de dominio único (o una secuencia de aminoácidos An que es adecuada para uso como anticuerpo de dominio único), de un "dAb" (o una secuencia de aminoácidos An que es adecuada para uso como dAb) o de un Nanobody (que incluye, pero no se limita a, una secuencia de V<sub>HH</sub>).
- 30 Aspecto E-9: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 a E-8 que consiste esencialmente en un Nanobody.
- 35 Aspecto E-10: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 a E-9 que consiste esencialmente en un Nanobody que
- 40 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 1 a 22, en las que, a los fines de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;
- y en que:
- ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen entre los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2.
- 45 Aspecto E-11: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 a E-10, que consiste esencialmente en un Nanobody que
- 50 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos An de las SEC ID N°: 623 a 693, en las que, a los fines de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;
- y en que:
- ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 5

45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat son elegidos entre los restos de Distintivo mencionados en el Tabla B-2.

Aspecto E-12: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 a E-11, que consiste esencialmente en un Nanobody humanizado.

5 Aspecto E-13: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, y/o E-1 a E-11, que además del al menos un sitio de unión para la unión formada por las secuencias de CDR, contiene uno o más sitios de unión adicionales para unirse contra otros antígenos, proteínas o dianas.

10 Aspecto E-14: Una secuencia de aminoácidos según cada uno de los aspectos anteriores E-1 a E-13, en el que dicha secuencia de aminoácidos es un ISV (como se define en el presente documento), y preferiblemente funciona como una unidad de unión.

Las secuencias de aminoácidos según los aspectos E-1 a E-14 pueden ser, en particular, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54.

Aspectos de entramado + CDR

15 Aspecto F-1: Una secuencia de aminoácidos que consta esencialmente de 4 regiones de entramado (FR1) a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente), en las que:

– CDR1 se elige del grupo que consiste en:

a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

20 b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

y/o

25 – CDR2 se elige del grupo que consiste en:

d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

30 f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

y/o

– CDR3 se elige del grupo que consiste en:

g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

35 h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551.

Dicha secuencia de aminoácidos está dirigida preferiblemente contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y/o una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente (p. ej., como una unidad de unión) a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Además, dicha secuencia de aminoácidos es preferiblemente una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, C-1 a C-5, D-1 a D-7 y/o E-1 a E-14.

45 Aspecto F-2: Una secuencia de aminoácidos que consta esencialmente de 4 regiones de entramado (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente), en las que:

– CDR1 se elige del grupo que consiste en:

- a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;
- c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

y

– CDR2 se elige del grupo que consiste en:

- d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;
- f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

y

– CDR3 se elige del grupo que consiste en:

- g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;
- i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551.

20 Dicha secuencia de aminoácidos está dirigida preferiblemente contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y/o una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente (p. ej., como una unidad de unión) a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Además, dicha secuencia de aminoácidos es preferiblemente una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, C-1 a C-5, D-1 a D-7 y/o E-1 a E-14.

25 Aspecto F-3: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 y F-2, en la que las secuencias de CDR de dicha secuencia de aminoácidos tienen al menos 70 % de identidad de aminoácidos, preferiblemente al menos 80 % de identidad de aminoácidos, más preferiblemente al menos 90 % de identidad de aminoácidos, tal como 95 % de identidad de aminoácidos o más, o incluso esencialmente el 100 % de identidad de aminoácidos con las secuencias de CDR de al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693.

35 Dicha secuencia de aminoácidos está dirigida preferiblemente contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y/o una secuencia de aminoácidos que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas. Además, dicha secuencia de aminoácidos es preferiblemente una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, C-1 a C-5, D-1 a D-7 y/o E-1 a E-14.

Aspecto F-4: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-3 que está dirigida contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas combinaciones de éstas y que bloquea en cruz la unión de al menos una de las secuencias de aminoácidos según cualquiera de los aspectos de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693.

40 Aspecto F-5: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-3 que está dirigida contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que está bloqueada en cruz para unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, por al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693.

45 Aspecto F-6: Secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-4 o F-5 en donde la capacidad de dicha secuencia de aminoácidos para bloquear transversalmente o para ser bloqueada en cruz se detecta en un ensayo Biacore.

50 Aspecto F-7: Secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-4 o F-5 en donde la capacidad de dicha secuencia de aminoácidos para bloquear transversalmente o para ser bloqueada en cruz se detecta en un ensayo ELISA.

- 5 Aspecto F-8: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-7, que está en forma esencialmente aislada.
- Aspecto F-9: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-8, para la administración a un sujeto, en el que dicha secuencia de aminoácidos no se produce de forma natural en dicho sujeto.
- 10 Aspecto F-10: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-9, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro.
- 15 Aspecto F-11: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-10, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) entre  $10^2 M^{-1} s^{-1}$  y aproximadamente  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , tal como entre  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ .
- 20 Aspecto F-12: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-11, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $1 s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^{-2} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , como entre  $10^{-4} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ .
- 25 Aspecto F-13: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-12, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad menor de 500 nM, preferiblemente menor de 200 nM, más preferiblemente menor de 10 nM, tal como menor de 500 pM.
- Aspecto F-14: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-13, que es una secuencia de aminoácidos de origen natural (de cualquier especie adecuada) o una secuencia de aminoácidos sintética o semisintética.
- 30 Aspecto F-15: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-14, que comprende un pliegue de inmunoglobulina o que en condiciones adecuadas puede formar un pliegue de inmunoglobulina.
- Aspecto F-16: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-15, que es una secuencia de inmunoglobulina, y, en particular, un ISV.
- 35 Aspecto F-17: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-16, que es una secuencia de inmunoglobulina de origen natural (de cualquier especie adecuada) o una secuencia de inmunoglobulina sintética o semisintética.
- 40 Aspecto F-18: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-17, que es una secuencia de inmunoglobulina humanizada, una secuencia de inmunoglobulina camelizada o una secuencia de inmunoglobulina que se ha obtenido mediante técnicas tales como la maduración de la afinidad.
- 45 Aspecto F-19: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-18, que consiste esencialmente en una secuencia de dominio variable de cadena ligera (p. ej., una secuencia  $V_L$ ); o de una secuencia de dominio variable de cadena pesada (p. ej., una secuencia  $V_H$ ).
- Aspecto F-20: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-19, que consiste esencialmente en una secuencia de dominio variable de cadena pesada que se deriva de un anticuerpo de cuatro cadenas convencional o que consiste esencialmente en una secuencia de dominio variable de cadena pesada que se deriva de anticuerpo de cadena pesada.
- 50 Aspecto F-21: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-20, que consiste esencialmente en un anticuerpo de dominio (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para uso como anticuerpo de dominio) de un anticuerpo de dominio único (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para usar como un anticuerpo de dominio único), de un "dAb" (o una secuencia de aminoácidos que es adecuada para usar como un dAb) o de un Nanobody (que incluye, pero no se limita a, una secuencia de  $V_{HH}$ ).
- Aspecto F-22: Secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-21, que consiste esencialmente en un Nanobody.

Aspecto F-23: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F-1 a F-22, que consiste esencialmente en un Nanobody que

- 5 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 1 a 22, en las que a efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR,

y en que:

- 10 ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen a partir de los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2.

Aspecto F-24: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F1 a F-23, que consiste esencialmente en un Nanobody que

- 15 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693, en la que con el fin de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR,

y en que:

- 20 ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen a partir de los restos de Distintivo mencionados en la Tabla B-2.

Aspecto F-25: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos F1 a F-24, que consiste esencialmente en un Nanobody humanizado.

- 25 Aspecto G-1: Una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos anteriores, que además del al menos un sitio de unión para la unión formada por las secuencias de CDR, contiene uno o más sitios de unión adicionales (p. ej., como unidades de unión) para unirse contra otro antígeno, proteína o diana.

Aspecto H-1: Nanobody que está dirigido contra y/o que se puede unir específicamente (p. ej., como una unidad de unión) a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.

- 30 Aspecto H-2: Nanobody según el aspecto H-1, que está en forma esencialmente aislada.

Aspecto H-3: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-2, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro.

- 35 Aspecto H-4: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-3, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) de entre  $10^2$   $M^{-1} s^{-1}$  a aproximadamente  $10^7$   $M^{-1} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3$   $M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7$   $M^{-1} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4$   $M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7$   $M^{-1} s^{-1}$ , tal como entre  $10^5$   $M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7$   $M^{-1} s^{-1}$ .

- 40 Aspecto H-5: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-4, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de disociación ( $k_{off}$ ) entre  $1$   $s^{-1}$  y  $10^{-6}$   $s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^{-2}$   $s^{-1}$  y  $10^{-6}$   $s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3}$   $s^{-1}$  y  $10^{-6}$   $s^{-1}$ , como entre  $10^{-4}$   $s^{-1}$  y  $10^{-6}$   $s^{-1}$ .

- 45 Aspecto H-6: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-5, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una afinidad menor que 500 nM, preferiblemente menor que 200 nM, más preferiblemente menor de 10 nM, tal como menor de 500 pM.

Aspecto H-7: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-6, que es un Nanobody natural (de cualquier especie adecuada) o un Nanobody sintético o semisintético

- 50 Aspecto H-8: Nanobody según cualquiera de los aspectos de H-1 a H-7, que es una secuencia  $V_{HH}$ , una secuencia  $V_{HH}$  parcialmente humanizada, una secuencia  $V_{HH}$  completamente humanizada, un dominio variable de cadena pesada camelizado o un Nanobody que se ha

obtenido mediante técnicas tales como la maduración de la afinidad.

Aspecto H-9: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-8, que

5 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 1 a 22, en las que, a los efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

y en que:

10 ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen entre los restos de Distintivo mencionados en el Tabla B-2.

Aspecto H-10: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-9, que

15 i) tiene al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693, en las que, a los fines de determinar el grado de identidad de aminoácidos, no se tienen en cuenta los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR;

y en que:

20 ii) preferiblemente uno o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 y 108 según la numeración de Kabat se eligen entre los restos de Distintivo mencionados en el Tabla B-2.

Aspecto H-11: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-10, en el que:

– CDR1 se elige del grupo que consiste en:

a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

25 c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

y/o

– CDR2 se elige del grupo que consiste en:

d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

30 e) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

y/o

35 – CDR3 se elige del grupo que consiste en:

g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

40 i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551.

Aspecto H-12: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-11, en el que:

– CDR1 se elige del grupo que consiste en:

a) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

b) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al

menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

c) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 197 a 267;

y

5                   – CDR2 se elige del grupo que consiste en:

d) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

e) aminoácido secuencias que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID NO: 339 a 409;

10                  f) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos ácidos de las SEC ID N°: 339 a 409;

y

– CDR3 se elige del grupo que consiste en:

g) las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

15                  h) secuencias de aminoácidos que tienen al menos 80 % de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551;

i) secuencias de aminoácidos que tienen diferencias de 3, 2 o 1 aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 481 a 551.

20                  Aspecto H-13: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H12, en el que las secuencias de CDR tienen al menos 70 % de identidad de aminoácidos, preferiblemente al menos 80 % de identidad de aminoácidos, más preferiblemente al menos 90 % de identidad de aminoácidos, tal como 95 % de identidad de aminoácido o más, o incluso esencialmente 100 % de identidad de aminoácidos con las secuencias de CDR de al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693.

25                  Aspecto H-14: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-13, que es un Nanobody parcialmente humanizado

Aspecto H-15: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-14, que es un Nanobody totalmente humanizado

30                  Aspecto H-16: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-15, que se elige del grupo que consiste en SEC ID N°: 623 a 693 o del grupo que consiste secuencias de aminoácidos que tienen más de 80 %, preferiblemente más de 90 %, más preferiblemente más de 95 %, tal como 99 % o más, de identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° : 623 a 693

35                  Aspecto H-17: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-16, que es un Nanobody humanizado que se elige del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos que tienen más del 80 %, preferiblemente más del 90 %, más preferiblemente más del 95 %, tal como el 99 % o más, de la identidad de secuencia (como se define en el presente documento) con al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693.

Aspecto H-18: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-17, que se elige del grupo que consiste en SEC ID N°: 623 a 693.

40                  Aspecto H-19: Nanobody dirigido contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, que bloquea en cruz la unión de al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693 a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.

45                  Aspecto H-20: Nanobody dirigido contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, que tienen bloqueo en cruz para unirse a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, por al menos una de las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N°: 623 a 693.

Aspecto H-21: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-19 o H-20 en el que la capacidad de dicho Nanobody para bloquear transversalmente o para ser bloqueada en cruz se detecta en un

ensayo Biacore.

Aspecto H-22: Nanobody según cualquiera de los aspectos H-19 a H-21 en el que la capacidad de dicho Nanobody para bloquear transversalmente o para ser bloqueada en cruz se detecta en un ensayo ELISA.

5 Polipéptidos.

Aspecto K-1: Polipéptido que comprende o consiste esencialmente en una o más secuencias de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 y/o uno o más Nanobodies según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, y opcionalmente comprende además uno o más enlazadores peptídicos y/o uno o más de otros grupos, restos, fracciones o unidades de unión.

10

Aspecto K-2: Polipéptido según el aspecto K-1, en el que dicha una o más unidades de unión son secuencias de inmunoglobulinas, y, en particular, ISV.

Aspecto K-3: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 o K-2, en el que dicho uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión se eligen del grupo que consiste en anticuerpos de dominio, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para su uso como un anticuerpo de dominio, anticuerpos de dominio único, secuencias de aminoácidos que son adecuados para su uso como anticuerpo de dominio único, "dAb", secuencias de aminoácidos que son adecuados para usar como dAb o Nanobodies.

15

Aspecto K-4: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-3, en el que dicho uno o más secuencias de aminoácidos de la invención son secuencias de inmunoglobulina.

20

Aspecto K-5: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-4, en el que dicho uno o más las secuencias de aminoácidos de la invención se eligen del grupo que consiste en anticuerpos de dominio, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para usar como un anticuerpo de dominio, anticuerpos de dominio único, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para utilizar como un anticuerpo de dominio único, "dAb", secuencias de aminoácidos que son adecuados para usar como dAb o Nanobodies.

25

Aspecto K-6: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-5, que comprende o consiste esencialmente en uno o más Nanobodies según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 y en el que dicha una o más unidades de unión son Nanobodies.

30

Aspecto K-7: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-6, en donde al menos una unidad de unión es una construcción multivalente.

Aspecto K-8: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-8, en donde al menos una unidad de unión es una construcción multiparatópica.

Aspecto K-9: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-8, en donde al menos una unidad de unión es una construcción multiespecífica.

35

Aspecto K-10: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-9, que tiene un aumento de la vida media, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 *per se* o Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 *per se*, respectivamente.

40

Aspecto K-11: Polipéptido según el aspecto K-10, en el que dicha una o más unidades de unión proporcionan al polipéptido un aumento de la vida media, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 *per se* o Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 *per se*, respectivamente.

45

Aspecto K-12: Polipéptido según el aspecto K-10 o K-11, en el que dicha una o más unidades de unión que proporcionan el polipéptido con un aumento de la vida media se elige del grupo que consiste en seroproteínas o fragmentos de las mismas, unidades de unión que pueden unirse a seroproteínas, una parte Fc y pequeñas proteínas o péptidos que pueden unirse a seroproteínas.

50

Aspecto K-13: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-10 a K-12, en el cual dichas una u más unidades de unión que proporcionan el polipéptido con un aumento de la vida media se eligen del grupo que consiste en seroalbúmina humana o fragmentos de la misma.

Aspecto K-14: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-10 a K-13, en el que dichas una o más unidades de unión que proporcionan el polipéptido con un aumento de la vida media se

eligen del grupo que consiste en unidades de unión que pueden unirse a seroalbúmina (tal como seroalbúmina humana) o una inmunoglobulina (como IgG) en suero.

5 Aspecto K-15: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-10 a K-14, en el que dichas una o más unidades de unión que proporcionan al polipéptido un aumento de la vida media se eligen del grupo que consiste en anticuerpos de dominio, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para uso como anticuerpo de dominio, anticuerpos de dominio único, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para uso como un anticuerpo de dominio único, "dAb", secuencias de aminoácidos que son adecuados para su uso como un dAb, o Nanobodies que pueden unirse a la seroalbúmina (tal como la seroalbúmina humana) o una inmunoglobulina (como IgG) en suero.

10 Aspecto K-16: Polipéptido según el aspecto K-10 al K-15, en el que dicha una o más unidades de unión que proporciona el polipéptido con un aumento de la vida media es un Nanobody que puede unirse a la seroalbúmina (tal como la seroalbúmina humana) o una inmunoglobulina (como IgG) en suero.

15 Aspecto K-17: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-10 a K-16, que tiene una vida media en suero de al menos 1,5 veces, preferiblemente al menos 2 veces, tal como al menos 5 veces, por ejemplo al menos 10 veces o más de 20 veces, mayor que la vida media de la secuencia de aminoácidos correspondiente según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 *per se* o Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 *per se*, respectivamente.

20 Aspecto K-18: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-10 a K-17, que tiene una vida media en suero que aumenta con más de 1 horas, preferiblemente más de 2 horas, más preferiblemente más de 6 horas, tal como más de 12 horas, o incluso más que 24, 48 o 72 horas, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según cualquiera de aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 *per se* o Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 *per se*, respectivamente.

25 Aspecto K-19: Polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-18, que tiene una vida media en suero en humanos de al menos aproximadamente 12 horas, preferiblemente al menos 24 horas, más preferiblemente al menos a 48 horas, incluso más preferiblemente al menos 72 horas o más; por ejemplo, de al menos 5 días (tal como aproximadamente 5 a 10 días), preferiblemente al menos 9 días (tal como aproximadamente 9 a 14 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 10 días (tales como aproximadamente 10 a 15 días), o al menos aproximadamente 11 días (tal como aproximadamente 11 a 16 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 12 días (tal como aproximadamente 12 a 18 días o más) o más de 14 días (tal como aproximadamente 14 a 19 días).

30 Compuesto o construcción.

35 Aspecto L-1: Compuesto o construcción, que comprende o consiste esencialmente en una o más secuencias de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 y/o uno o más Nanobodies según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, y opcionalmente comprenden además uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión adicionales, opcionalmente enlazado a través de uno o más enlazadores.

40 Aspecto L-2: Compuesto o construcción según los aspectos L-1, en el que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión son secuencias de aminoácidos.

45 Aspecto L-3: Compuesto o construcción según el aspecto L-1 o L-2, en el que dichos uno o más enlazadores, si están presentes, son una o más secuencias de aminoácidos.

50 Aspecto L-4: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-3, en el que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión son secuencias de inmunoglobulina y, en particular, ISV.

55 Aspecto L-5: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-4, en el que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión se eligen del grupo que consiste en anticuerpos de dominio, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para uso como anticuerpos de dominio, anticuerpos de dominio único, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para su uso como un anticuerpo de dominio único, "dAb", secuencias de aminoácidos que son adecuadas para su uso como un dAb o Nanobodies.

Aspecto L-6: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-5, en el que dicha una o más secuencias de aminoácidos de la invención son secuencias de inmunoglobulina.

- 5 Aspecto L-7: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-6, en el que dicha una o más secuencias de aminoácidos de la invención se eligen del grupo que consiste en anticuerpos de dominio, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para uso como anticuerpo de dominio, anticuerpos de dominio único, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para uso como un anticuerpo de dominio único, "dAb", secuencias de aminoácidos que son adecuadas para uso como dAb o Nanobodies.
- 10 Aspecto L-8: Compuesto o construcción, que comprende o consiste esencialmente en uno o más Nanobodies según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 y en el que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión son Nanobodies.
- Aspecto L-9: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-9, que es una construcción multivalente.
- 15 Aspecto L-10: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-10, que es una construcción multiespecífica.
- Aspecto L-11: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-10, que tiene un aumento de la vida media, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 *per se* o Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 *per se*, respectivamente.
- 20 Aspecto L-12: Compuesto o construcción según el aspecto L-1 a L-11, en el que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión proporcionan al compuesto o construcción un aumento de la vida media, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 *per se* o Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 *per se*, respectivamente.
- 25 Aspecto L-13: Compuesto o construcción según el aspecto L-12, en el que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión que proporcionan el compuesto o construcción con un aumento de la vida media se eligen del grupo que consiste en seroproteínas o fragmentos de los mismos, unidades de unión que pueden unirse a seroproteínas, una parte de Fc, y proteínas pequeñas o péptidos que pueden unirse a seroproteínas.
- 30 Aspecto L-14: Compuesto o construcción según el aspecto L-12 o L-13, en el que dicho uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión que proporcionan el compuesto o construcción con un aumento de la vida media se elige del grupo que consiste en seroalbúmina humana o fragmentos de la misma.
- 35 Aspecto L-15: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-12 a L-14, en el que dicho uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión que proporcionan el compuesto o construcción con un aumento de la vida media se eligen del grupo que consiste en unidades de unión que pueden unirse a seroalbúmina (tal como seroalbúmina humana) o a una inmunoglobulina (como IgG) en suero.
- 40 Aspecto L-16: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-12 a L-14, en el que dicho uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión que proporcionan el compuesto o construcción con un aumento de la vida media se eligen del grupo que consiste en anticuerpos de dominio, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para uso como anticuerpo de dominio, anticuerpos de dominio único, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para su uso como un anticuerpo de dominio único, "dAb", secuencias de aminoácidos que son adecuadas para su uso como dAb o Nanobodies que pueden unirse a seroalbúmina (como la seroalbúmina humana) o una inmunoglobulina (como IgG) en suero.
- 45 Aspecto L-17: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-12 a L-14, en los que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión que proporcionan el compuesto o construcción con un aumento de la vida media es un Nanobody que puede unirse a la seroalbúmina (como la seroalbúmina humana) o a una inmunoglobulina (como IgG) en suero.
- 50 Aspecto L-18: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-12 a L-17, que tiene una vida media en suero que es al menos 1,5 veces, preferiblemente al menos 2 veces, tal como al menos 5 veces, por ejemplo al menos 10 veces o más de 20 veces, mayor que la vida media de la secuencia de aminoácidos correspondiente según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 *per se* o Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 *per se*, respectivamente.
- 55

5 Aspecto L-19: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-12 a L-18, que tiene una vida media en suero que se incrementa con más de 1 hora, preferiblemente más de 2 horas, más preferiblemente más de 6 horas, como más de 12 horas, o incluso más de 24, 48 o 72 horas, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 *per se* o Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 *per se*, respectivamente.

10 Aspecto L-20: Compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-12 a L-19, que tiene una vida media en suero en humanos de al menos aproximadamente 12 horas, preferiblemente al menos 24 horas, más preferiblemente al menos 48 horas, incluso más preferiblemente al menos 72 horas o más; por ejemplo, de al menos 5 días (tal como aproximadamente 5 a 10 días), preferiblemente al menos 9 días (tal como aproximadamente 9 a 14 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 10 días (tal como aproximadamente 10 a 15 días), o al menos aproximadamente 11 días (como aproximadamente 11 a 16 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 12 días (tal como aproximadamente 12 a 18 días o más), o más de 14 días (tal como aproximadamente 14 a 19 días).

15 Aspecto L-21: Construcción monovalente, que comprende o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 y/o un Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22.

20 Aspecto L-22: Construcción monovalente según el aspecto L-21, en el que dicha secuencia de aminoácido de la invención se elige del grupo que consiste en anticuerpos de dominio, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para uso como anticuerpo de dominio, anticuerpos de dominio único, secuencias de aminoácidos que son adecuadas para utilizar como un dominio único anticuerpo, "dAb", secuencias de aminoácidos que son adecuadas para su uso como dAb o Nanobodies.

25 Aspecto L-23: Construcción monovalente, que comprende o consiste esencialmente en un Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22.

Ácido nucleico

30 Aspecto M-1: Un ácido nucleico o secuencia de nucleótidos, que codifica una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, un Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, un compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos que es tal que puede obtenerse mediante la expresión de una Un ácido nucleico o secuencia de nucleótidos que codifica la misma, o una construcción monovalente según cualquiera de los aspectos.

35 Aspecto M-2: Un ácido nucleico o secuencia de nucleótidos según el aspecto M-1, que está en forma de una construcción genética.

Célula anfitriona

40 Aspecto N-1: Anfitrión o célula anfitriona que expresa, o que en circunstancias adecuadas puede expresar, una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, un Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, un polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, un compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21 que es tal que puede obtenerse mediante la expresión de una Un ácido nucleico o secuencia de nucleótidos que codifican la misma, o una construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23; y/o que comprende una Un ácido nucleico o secuencia de nucleótidos según el aspecto M-1 o una construcción genética según el aspecto M-2.

Composiciones

50 Aspecto O-1: Composición que comprende al menos una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, construcciones monovalentes según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23, o secuencias de ácidos nucleicos o nucleótidos según los aspectos M-1 o M-2.

55 Aspecto O-2: Composición según el aspecto O-1, que es una composición farmacéutica.

Aspecto O-3: Composición según el aspecto O-2, que es una composición farmacéutica, que

comprende además al menos un vehículo, diluyente o excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y que comprende opcionalmente uno o más polipéptidos y/o compuestos adicionales farmacéuticamente activos.

Fabricación del agente y de la composición de la invención

5 Aspecto P-1: Procedimiento para producir una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, un Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, un polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, un compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21 que es tal que puede obtenerse mediante la expresión de una secuencia de ácido nucleico o nucleótido que codifica la misma, o una construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23, comprendiendo dicho procedimiento al menos la pasos de:

a) expresar, en una célula anfitriona u organismo anfitrión adecuados o en otro adecuado sistema de expresión, un ácido nucleico o secuencia de nucleótidos según el aspecto M-1, o una construcción genética según el aspecto M-2;

15 opcionalmente seguido por:

b) aislar y/o purificar la secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, un Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, un polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, un compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, o una construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23 así obtenidos.

20 Aspecto P-2: Procedimiento para producir una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, un Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, un polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, un compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21 que es tal que puede obtenerse mediante la expresión de una secuencia de ácido nucleico o nucleótidos que codifica la misma, o una construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23, dicho procedimiento al menos comprende los pasos de:

a) cultivar y/o mantener un anfitrión o célula anfitriona según el aspecto ... en condiciones que sean tales que dicho anfitrión o célula anfitriona exprese y/o produzca al menos una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, un polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, un compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, o una construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23; opcionalmente seguido de:

b) aislar y/o purificar la secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, un polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, un compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, o una construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23 así obtenidos.

40 Procedimiento de cribado usando pistas

Aspecto Q-1: Procedimiento para seleccionar secuencias de aminoácidos dirigidas contra cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, que comprende al menos los pasos de:

a) proporcionar un conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos;

b) cribar dicho conjunto, colección o biblioteca de secuencias de ácidos nucleicos para secuencias de ácido nucleico que codifican una secuencia de aminoácidos que puede unirse y/o tiene afinidad por cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, y que está bloqueada transversalmente o está bloqueando en cruz un Nanobody de la invención, p. ej., SEC ID N°: 623 a 693 (Tabla-1); y

c) aislar dicha secuencia de ácido nucleico, seguido de la expresión de dicha secuencia de aminoácidos.

Uso del agente de unión de la invención

Aspecto R-1: Procedimiento para la prevención y/o tratamiento de al menos una de las

5 enfermedades y trastornos de la invención relacionadas con el sistema inmunitario, comprendiendo dicho procedimiento administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad farmacéuticamente activa de al menos una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, compuesto o construir según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23; o composición según el aspecto O-2 u O-3.

10 Aspecto R-2: Procedimiento para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno que está asociado con cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas 5 combinaciones de éstas, con su actividad biológica o farmacológica, y/o con las vías biológicas o la señalización en las que está implicada cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas, dicho procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad farmacéuticamente activa de al menos una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23; o composición según el aspecto O-2 u O-3.

20 Aspecto R-3: Procedimiento para la prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno que puede evitarse y/o tratarse administrando, a un sujeto que lo necesita, al menos una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23; o composición según el aspecto O-2 u O-3, comprendiendo dicho procedimiento administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente activa de al menos una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23; o composición según el aspecto O-2 u O-3.

30 Aspecto R-4: Procedimiento de inmunoterapia, comprendiendo dicho procedimiento administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente activa de al menos una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23; o composición según el aspecto O-2 u O-3.

40 Aspecto R-5: Uso de una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, un Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, un polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, un compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, o una construcción monovalente según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23 en la preparación de una composición farmacéutica para prevención y/o tratamiento de al menos una enfermedad inmunitaria y trastornos de la invención; y/o para su uso en uno o más de los procedimientos según los aspectos R-1 a R-3.

50 Aspecto R-6: Secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22, polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19, compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-21, construcciones monovalentes según cualquiera de los aspectos L-22 o L-23; o composición según el aspecto O-2 u O-3 para la prevención y/o tratamiento de al menos enfermedades y trastornos relacionados con los mecanismos inmunitarios de la invención.

#### Aspectos de fragmentos

55 Aspecto S-1: Parte o fragmento de una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, o de un Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22.

Aspecto S-2: Parte o fragmento según el aspecto S-1, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F incluidas las combinaciones de éstas.

- Aspecto S-3: Parte del fragmento según cualquiera de los aspectos S-1 o S-2, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro.
- 5 Aspecto S-4: Parte o fragmento según cualquiera de los aspectos S-1 a S-3, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) de entre  $10^2 M^{-1} s^{-1}$  hasta aproximadamente  $10 M^{-1} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , como entre  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ .
- 10 Aspecto S-5: Parte o fragmento según cualquiera de los aspectos S-1 a S-4, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $1 s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$  preferiblemente entre  $10^{-2} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , tal como entre  $10^{-4} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ .
- Aspecto S-6: Compuesto o construcción, que comprende o consiste esencialmente en una o más partes o fragmentos según cualquiera de los aspectos S-1 a S-4, y opcionalmente comprenden además uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión, opcionalmente enlazados a través de uno o más enlazadores.
- 15 Aspecto S-7: Compuesto o construcción según el aspecto S-6, en el que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión son secuencias de aminoácidos.
- Aspecto S-8: Compuesto o construcción según el aspecto S-6 o S-7, en el cual dichos uno o más enlazadores, si están presentes, son una o más secuencias de aminoácidos.
- 20 Aspecto S-9: Ácido nucleico o secuencia de nucleótidos, que codifica una parte o fragmento según cualquiera de los aspectos S-1 a S-7 o un compuesto o construcción según el aspecto S-8.
- Aspecto S-10: Composición, que comprende al menos una parte o fragmento según cualquiera de aspectos S-1 a S-7, compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos S-6 a S-8, o secuencia de ácido nucleico o nucleótido según el aspecto S-9.
- 25
- Aspectos derivados
- Aspecto T-1: Derivado de una secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1, o de un Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22.
- 30 Aspecto T-2: Derivado según el aspecto T-1, que se puede unir específicamente a cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas.
- Aspecto T-3: Derivado según cualquiera de los aspectos T-1 o T-2, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro.
- 35 Aspecto T-4: Derivado según cualquiera de los aspectos T-1 a T-3, que se pueden unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) de entre  $10^2 M^{-1} s^{-1}$  a aproximadamente  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ , tal como entre  $10^5 M^{-1} s^{-1}$  y  $10^7 M^{-1} s^{-1}$ .
- 40 Aspecto T-5: Derivado según cualquiera de los aspectos T-1 a T-4, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $1 s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$  preferiblemente entre  $10^{-2} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ , como entre  $10^{-4} s^{-1}$  y  $10^{-6} s^{-1}$ .
- 45 Aspecto T-6: Derivado de un polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19 o compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-23.
- Aspecto T-7: Derivado según el aspecto T-6, que se puede unir específicamente a cualquiera de la IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas
- 50 Aspecto T-8: Derivado según cualquiera de los aspectos T-6 o T-7, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $10^{-5}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos, y preferiblemente  $10^{-7}$  a  $10^{-12}$  mol/litro o menos y más preferiblemente  $10^{-8}$  a  $10^{-12}$  mol/litro.

- 5 Aspecto T-9: Derivado según cualquiera de los aspectos T-6 a T-8, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de asociación (velocidad  $k_{on}$ ) de entre  $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  a aproximadamente  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , tales como entre  $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  y  $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .
- 10 Aspecto T-10: Derivado según cualquiera de los aspectos T-6 a T-9, que se puede unir específicamente a cualquiera de las IL-17A, IL-17F y/o IL-17A/F, incluidas las combinaciones de éstas, con una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $1 \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , preferiblemente entre  $10^{-2} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , más preferiblemente entre  $10^{-3} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ , como entre  $10^{-4} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$ .
- 15 Aspecto T-11: Derivado según cualquiera de los aspectos T-1 a T-10, que tiene una vida media en suero que es al menos 1,5 veces, preferiblemente al menos 2 veces, tal como al menos 5 veces, por ejemplo al menos 10 veces o más de 20 veces, mayor que la vida media de la correspondiente secuencia de aminoácidos según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 *per se*, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-22 *per se*, polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19 o compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-23 *per se*.
- 20 Aspecto T-12: Derivado según cualquiera de los aspectos T-1 a T-11, que tiene una vida media en suero que aumenta en más de 1 hora, preferiblemente en más de 2 horas, más preferiblemente en más de 6 horas, tal como en más de 12 horas, o incluso en más de 24, 48 o 72 horas, en comparación con la secuencia de aminoácidos correspondiente según cualquiera de los aspectos A-1 a A-54, B-1 a B-8, C-1 a C-5, D-1 a D-7, E-1 a E-14, F-1 a F-25 o G-1 *per se*, Nanobody según cualquiera de los aspectos H-1 a H-23 *per se*, polipéptido según cualquiera de los aspectos K-1 a K-19 o compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos L-1 a L-23 *per se*, respectivamente.
- 25 Aspecto T-13: Derivado según cualquiera de los aspectos T-1 a T-12, que tiene una vida media en suero en humanos de al menos aproximadamente 12 horas, preferiblemente al menos 24 horas, más preferiblemente al menos 48 horas, incluso más preferiblemente al menos 72 horas o más; por ejemplo, al menos 5 días (como aproximadamente 5 a 10 días), preferiblemente al menos 9 días (como aproximadamente 9 a 14 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 10 días (como aproximadamente 10 a 15 días), o al menos aproximadamente 11 días (tal como aproximadamente 11 a 16 días), más preferiblemente al menos aproximadamente 12 días (tal como aproximadamente 12 a 18 días o más), o más de 14 días (tal como aproximadamente 14 a 19 días).
- 30 Aspecto T-14: Derivado según cualquiera de los aspectos T1 a T-13, que es un derivado pegilado.
- 35 Aspecto T-15: Compuesto o construcción, que comprende o consiste esencialmente en uno o más derivados según cualquiera de los aspectos T-1 a T-14, y opcionalmente comprende además uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión, opcionalmente enlazados a través de uno o más enlazadores.
- 40 Aspecto T-16: Compuesto o construcción según el aspecto T-15, en el que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión son secuencias de aminoácidos.
- Aspecto T-17: Compuesto o construcción según el aspecto T-16, en el que dichos uno o más enlazadores, si están presentes, son una o más secuencias de aminoácidos.
- 45 Aspecto T-18: Ácido nucleico que codifica un compuesto o construcción según los aspectos T-16 o T-17.
- Aspecto T-19: Composición, que comprende al menos un derivado de cualquiera de los aspectos T-1 a T-14, compuesto o construcción según cualquiera de los aspectos T-15 a T-17, o ácido nucleico o secuencia de nucleótidos según el aspecto T-18.

50 La invención se ilustrará ahora adicionalmente por medio de los siguientes Ejemplos no limitantes y Figuras no limitantes. Las secuencias de los polipéptidos de la invención a las que se hace referencia en los Ejemplos están en las Figuras 5 a 8.

### Leyenda de las Figuras

Figura 1: Gráfico de ejemplo de la determinación de  $CI_{50}$  de Nanobodies de Clase 2 en AlphaScreen para el bloqueo de la interacción hIL-17A - hIL-17RA.

- Figura 2: Secreción de la IL-6 por células de HT-1080 estimuladas con IL-17A. Curvas representativas de dosis-respuesta de la secreción de la IL-6 por células de HT-1080 en presencia de 0,3 µg/ml de la IL-17A humana recombinante y diversas concentraciones de Nanobodies o compuesto mAb02 de referencia. Los resultados se muestran como la secreción y la desviación estándar de la IL-6 media.
- 5 Figura 3: Secreción de la IL-6 por células de HT-1080 estimuladas con IL-17F. Curvas representativas de dosis-respuesta de la secreción de la IL-6 por células de HT-1080 en presencia de 4,5 µg/ml de las IL-17F humana recombinante y diversas concentraciones de Nanobodies o compuesto de referencia mAb B-E52. Los resultados se muestran como la secreción y la desviación estándar de la IL-6 media.
- 10 Figura 4: Secreción de la IL-6 por células de HT-1080 estimuladas con IL-17A/F. Curvas representativas dosis-respuesta de la secreción de la IL-6 por células de HT-1080 en presencia de 1,5 µg/ml de la IL-17A/F humana recombinante y diversas concentraciones de Nanobodies o compuesto de referencia mAb02. Los resultados se muestran como la secreción y la desviación estándar de la IL-6 media.
- Figura 5: Secuencias de aminoácidos de Nanobodies de la Clase 1, Clase 2, Clase 3 y Clase 4.
- 15 Figura 6: Secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de polipéptidos de la invención.
- Figura 7: Secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de secuencias de aminoácidos de la invención humanizadas y/u optimizadas en la secuencia.
- Figura 8: Secuencias de aminoácidos de algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de polipéptidos de la invención que se basan en secuencias de aminoácidos de la invención humanizadas y/u optimizadas en la secuencia.
- 20 Figura 9: Secuencias de aminoácidos de algunos de los reactivos y materiales de referencia utilizados en los Ejemplos.
- Figura 10: Sensorgrama de un experimento de agrupamiento de epítomos, donde se inmovilizó IL17A, se unió a 01A01 y se evaluó la unión de un segundo Nanobody de ensayo (véase tabla a la derecha).
- 25 Figura 11: Sensorgrama de un experimento de agrupamiento de epítomos, donde se inmovilizó IL17F, se unió a 07B11 y se evaluó la unión de un segundo Nanobody de ensayo (véase tabla a la derecha).
- Figura 12: Niveles séricos de KC después de la administración subcutánea de rhIL-17A (A) o rhIL-17F (B) en grupos de 5 ratones BALB/c previamente administrados por vía intravenosa con las dosis indicadas del Nanobody IL17MS3086, los controles positivos de referencia mAb02 (A), mAb B-F60 (B), mAb03 (A,B) o los controles negativos de Nanobody (ALB1) o anticuerpo (hlgG1) (A,B). Los resultados se expresan como media ± EEM (error estándar de la media) por grupo. Los análisis estadísticos se realizaron con ANOVA de una vía con la prueba posterior de Dunnett y se indican valores significativos. Tal como se usa a lo largo de esta memoria descriptiva, "Alb 11" se refiere a un nanobody que se une específicamente a seroalbúmina humana (HSA). Los ISV que comprenden una secuencia Alb11 tienen una vida media biológica ampliada, es decir, una ampliación de la vida media (HLE).
- 30
- 35 Figura 13: Perfiles de la media de concentración de suero/tiempo (con d.e. si n = 3) de IL17MS3086 después de una única dosis i.v. de bolo de 2 mg/kg (n=2) y 6 mg/kg (n=3) o una sola dosis s.c. de 6 mg/kg (n=3), respectivamente en el mono cynomolgus hembra.
- Figura 14. Puntuación de artritis de los animales de estudio. 5-10 monos cynomolgus hembra por grupo se sensibilizaron por vía subcutánea dos veces con colágeno bovino de tipo II en adyuvante completo de Freund y tratado semanalmente por vía subcutánea con IL17MS3086 (2,8 mg/kg y 10 mg/kg), mAb03 (10 mg/kg) o tampón de formulación. Un grupo adicional (2 animales) recibió Tocilizumab a 10 mg/kg por vía intravenosa para servir como control positivo. La artritis de las articulaciones se puntuó semanalmente hasta el día 56 y se representó como media ± EEM.
- 40
- Figura 15. Niveles de PCR (proteína con C reactivo) sérica en animales de estudio. Se sensibilizaron 5-10 monos cynomolgus hembra por grupo por vía subcutánea dos veces con colágeno bovino tipo II en completa de Freund adyuvante y tratado semanalmente por vía subcutánea con IL17MS3086 (2,8 mg/kg y 10 mg/kg), mAb03 (10 mg/kg) o tampón de formulación. Un grupo adicional (2 animales) recibió Tocilizumab a 10 mg/kg por vía intravenosa para que sirva como control positivo. Los niveles séricos de PCR se midieron semanalmente hasta el día 56 y se informan como mg/dl. Los resultados se representan como media ± EEM.
- 45
- 50 Figura 16. Evaluación radiológica de las manos y pies de los animales de estudio. Se sensibilizaron subcutáneamente 5-10 monos cynomolgus hembra por grupo con colágeno bovino de tipo II en adyuvante completo de Freund y tratado semanalmente por vía subcutánea con IL17MS3086 (2,8 mg/kg y 10 mg/kg), mAb03 (10 mg/kg) o tampón de formulación. Un grupo adicional (2 animales) recibió Tocilizumab a 10 mg/kg por vía intravenosa para

servir como control positivo. Se puntuaron el estrechamiento del espacio articular y la atrofia (puntuación A) (**A**) y la erosión ósea o la destrucción de la articulación arquitectónica acompañada por erosión ósea (Puntuación B) (**B**). Los resultados se representan como la media  $\pm$  EEM para cada puntuación individual.

5 Figura 17. Evaluación histológica para todos los animales de estudio. Se sensibilizaron 5-10 monos cynomolgus hembra por grupo por vía subcutánea dos veces con colágeno bovino de tipo II en adyuvante completo de Freund y tratado semanalmente por vía subcutánea con IL17MS3086 (2,8 mg/kg y 10 mg/kg), mAb03 (10 mg/kg) o tampón de formulación. Un grupo adicional (2 animales) recibió Tocilizumab a 10 mg/kg por vía intravenosa para servir como control positivo. Después de la necropsia en el día 57, se prepararon muestras de portaobjetos de las articulaciones del PAD y del carpo derecho seccionando el tejido incrustado en parafina y tiñendo con Hematoxilina-Eosina y safranina-O. Se muestra la incidencia en porcentaje de articulaciones con calificaciones más altas para cada parámetro. Los grados más altos se definieron como puntuaciones de + y 2+.

15 Figura 18. Puntuación de condición general para animales de estudio. Se sensibilizaron subcutáneamente 5-10 monos cynomolgus hembra por grupo dos veces con colágeno bovino de tipo II en adyuvante completo de Freund y se trataron semanalmente por vía subcutánea con IL17MS3086 (2,8 mg/kg y 10 mg/kg), mAb03 (10 mg/kg) o tampón de formulación. Un grupo adicional (2 animales) 25 recibió Tocilizumab a 10 mg/kg por vía intravenosa para servir como control positivo. La forma en que los animales se movieron y colgaron en las barras de sus jaulas fue evaluada y puntuada semanalmente basado en los criterios descritos en la Tabla 40. Los resultados son la media  $\pm$  EEM para cada grupo.

### Ejemplos

20 Ejemplo 1: Producción y purificación de inmunógenos IL-17A e IL-17F

La IL-17A humana se expresó por transfección de células Hek293 con ADN plasmídico que codifica la forma secretada humana de la IL-17A (Número U32659 de Acc. al Banco de Genes y secuencia de codificación en el apéndice) con una extensión C-terminal 6-His. En pocas palabras, las células en suspensión en medio DMEM:F12 (Invitrogen) que contenía 4 ml/l de suplemento Insulina-Transferrina-Selenio-X (Invitrogen) y 1 % de Suero Bovino Fetal (Invitrogen) se incubaron con una mezcla de ADN plasmídico y Polietilenimina (PolySciences). Después de 90 min, las células transfectadas se diluyeron 1:1 en medio Freestyle (Invitrogen) y se colocaron en un agitador orbital a 37 °C en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5 % bajo agitación a 160 rpm. El sobrenadante se recogió después de 6 días y se filtró estéril a través de un cartucho de membrana de 0,22  $\mu$ m (Millipore). La proteína recombinante se purificó en una columna de cromatografía de afinidad de quelatos metálicos Poros 20 MC (Applied Biosystems) cargada con iones Ni, seguido de cromatografía de exclusión por tamaño en PBS en una columna HiLoad Superdex 75 prepgrade 16/60 de GE Healthcare.

La IL-17F humana (Número AF384857 de Acc. del Banco de Genes y la secuencia de codificación en el apéndice) se expresó como una proteína etiquetada C-terminal 6-His y se purificó en iguales condiciones que las descritas para la IL-17A humana.

35 Ejemplo 2: Inmunización

Se inmunizaron tres llamas (346, 347 y 374) con IL-17A humana recombinante con el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria humoral dependiente de anticuerpos de cadena pesada. El día 0, se administraron 100  $\mu$ g de antígeno emulsionado en el Adyuvante Completo de Freund mediante inyección intramuscular en el cuello. Se administraron tres inyecciones adicionales respectivamente de 50, 25, y 25  $\mu$ g de antígeno emulsionadas en adyuvante incompleto de Freund cada 2 semanas. Linfocitos de la sangre periférica (PBL) y la biopsia del ganglio linfático (LN) se recogieron 4 y 8 días después del último refuerzo.

De forma similar, se inmunizaron tres llamas (292, 293 y 399) con IL-17F humana recombinante y se inmunizaron dos llamas (190b y 344) con heterodímero de la IL-17A/F humana recombinante que se produjo en *E. coli* y se adquirió de R&D Systems (Cat. N ° 5194-IL/CF).

45 La respuesta inmunitaria humoral se controló durante el proceso de inmunización comparando los títulos séricos específicos de antígeno de una muestra recogida antes del inicio de la inmunización (día 0) y una muestra de suero típicamente recogida después de tres administraciones de antígeno (día 35). En pocas palabras, se recubrieron placas Maxisorp de 96 pocillos (Nunc, Wiesbaden, Alemania) con IL-17A, IL-17F o IL-17A/F humanas. Después de bloquear y agregar muestras de suero diluidas, se demostró la presencia de Nanobodies anti-IL-17 usando inmunoglobulina anti-llama de cabra conjugada con HRP (peroxidasa de rábano picante) (Bethyl Laboratories Inc., Montgomery, Texas EE. UU.) y una posterior reacción enzimática en presencia del sustrato TMB (3,3',5,5'-tetrametilbenzidina) (Pierce, Rockford, IL, EE. UU.).

Ejemplo 3: Construcción de la biblioteca

55 Se prepararon células mononucleares de sangre periférica a partir de las muestras de sangre usando Ficoll-Hypaque según las instrucciones del fabricante. El ARN total extraído de estas células y de los ganglios linfáticos se usó como material de partida para RT-PCR para amplificar los fragmentos de genes que codifican Nanobody. Estos

fragmentos se clonaron en el vector fagémido pAX50. El fago se preparó según protocolos estándar (Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press; 1ª edición (28 de octubre de 1996) Brian K. Kay, Jill Winter, John McCafferty) y se almacenó después de la esterilización del filtro a 4 °C hasta un uso posterior. En total, se construyeron 8 bibliotecas de fagos (346, 347, 374, 292, 293, 399, 190b y 344), con tamaños de biblioteca entre  $4,5 \times 10^7$  y  $5 \times 10^8$ , y un porcentaje de inserción que varía entre 95 y 100 %.

#### Ejemplo 4: Selecciones en busca de Nanobodies anti-IL-17A, IL-17F y IL-17A/F

Para identificar Nanobodies que reconocen IL-17A y/o IL-17F y/o IL-17A/F humanas y de mono Cynomolgus, las bibliotecas de fagos se incubaron con IL-17 biotinilada soluble. Las IL-17A e IL-17F de monos Cynomolgus se produjeron en células Hek293 y se purificaron como se describe en el Ejemplo 1. Ambas proteínas se expresaron a partir de plásmidos que llevaban las secuencias de codificación mencionadas en el apéndice con una secuencia de nucleótidos que codifica 6-His en entramado en el extremo 3' adicional.

La IL-17A de mono Cynomolgus, IL-17F de mono Cynomolgus, IL-17A humana, IL-17F humana y IL-17A/F humana se biotinilaron usando Sulfo-NHS-LC-Biotin (Pierce). Los complejos de las IL-17 biotiniladas y fagos se capturaron de la solución en microesferas magnéticas recubiertas con estreptavidina. Después de un lavado a fondo con PBS/Tween20 al 0,05 %, se eluyeron los fagos unidos mediante adición de tripsina (1 mg/ml). Las bibliotecas de fagos 292, 293 y 399 se incubaron con IL-17A (100, 10 y 1 nM) humana y de Cynomolgus biotinilada soluble, bibliotecas de fagos 346, 347 y 374 con IL-17F (100, 10 y 1 nM) humana y de Cynomolgus biotinilada soluble y bibliotecas de fagos 190b y 344 con IL-17A/F humana biotinilada soluble, IL-17A de Cynomolgus e IL-17F de Cynomolgus (100 nM y 1 nM). Los resultados de estas selecciones de la ronda 1 se analizaron para determinar el factor de enriquecimiento (número de fagos presentes en el eluato con respecto a los controles) y se seleccionaron clones individuales de estas salidas de la primera ronda.

Para identificar Nanobodies de la IL-17F humana que se unen con alta afinidad, bibliotecas de fagos 292, 293 y 399 se incubaron con bajas concentraciones de hIL-17A/F biotinilada soluble (1.000, 100, 10, 1 y 0,1 pM). También a partir de estos productos se seleccionaron clones individuales. Para identificar específicamente Nanobodies que reconocen IL-17A e IL-17F e IL-17A/F humanas, se siguieron dos estrategias. En la primera estrategia, los productos de las bibliotecas de fagos 346, 347 y 374 seleccionados en IL-17A (100, 10 y 1 nM) de humano y de Cynomolgus, se incubaron con hIL-17F (10-1 nM) biotinilada y productos de bibliotecas de fagos 292, 293 y 399 seleccionados en IL-17F (100, 10 y 1 nM) humanas y de Cynomolgus, se incubaron con hIL-17A (10-1 nM) biotinilada. En la segunda estrategia, las bibliotecas de fagos 346, 347 y 374 se seleccionaron en hIL-17F (10-1 nM) biotinilada y las bibliotecas de fagos 292, 293 y 399 en hIL-17A biotinilada (10-1 nM) en dos rondas de selecciones consecutivas usando las mismas condiciones. De estas selecciones de la ronda 2, se seleccionaron clones individuales.

Todos los clones individuales se cultivaron en placas de 96 pocillos profundos (1 ml de volumen). La expresión del Nanobody se indujo añadiendo IPTG a una concentración final de 1 mM. Los extractos periplásmicos se prepararon congelando los sedimentos celulares y disolviéndolos en 100 µl de PBS. Los desechos celulares se eliminaron por centrifugación. Como control, extractos periplásmicos seleccionados se cribaron en un ELISA para determinar la unión a hIL-17A, hIL-17F o hIL-17A/F. En pocas palabras, la neutravidina (1 µg/ml) se inmovilizó en placas de microtitulación polysorp (Nunc). Los sitios de unión libres se bloquearon usando Marvel al 4 % en PBS. Se incubó hIL-17 (10 nM) biotinilada en Marvel al 0,1 %/PBS/Tween20 al 0,05 % con extractos periplásmicos diluidos 1/10, que contenían Nanobody de diferentes clones, durante 1 hora y luego se capturaron mediante la neutravidina inmovilizada. Después de la incubación y el lavado, la unión de Nanobody se detectó usando anti-c-Myc, seguido de anticuerpo anti-ratón conjugado con HRP y sustrato de TMB.

#### Ejemplo 5: Cribado para bloquear Nanobodies en extractos periplásmicos mediante ensayos AlphaScreen usando IL-17A, IL-17F e IL-17A/F humanas

Con el fin de determinar la capacidad de bloqueo de los Nanobodies, los extractos periplásmicos se cribaron en ensayos de competición basados en proteínas utilizando la tecnología AlphaScreen (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE. UU.). Se prepararon ensayos AlphaScreen para las diferentes combinaciones de ligandos IL-17A, IL-17F e IL-17A/F con IL-17RA o IL-17RC.

Usando Sulfo-NHS-LC-Biotina (Pierce), se biotinilaron hIL-17A y hIL-17F producidas en células Hek293 y hIL-17A/F producida en E. coli. La IL-17RA-Fc humana (R&D Systems), y la quimera hIL-17RC-Fc (producida en células Hek293 como se describe en el Ejemplo 1) se capturaron en microesferas de Aceptor revestidas con Nanobody Fc anti-humana que se prepararon según las instrucciones del fabricante (Perkin Elmer). Para evaluar la capacidad de bloqueo de los Nanobodies anti-IL-17, las diluciones de los extractos periplásmicos se preincubaron con hIL-17 biotinilada. A esta mezcla, IL-17R-Fc, microesferas de Aceptor y las microesferas de Donante acoplada a estreptavidina se añadieron y se incubaron adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente. La fluorescencia se midió usando el Lector de Placas Multietiqueta EnVision (Perkin Elmer) usando una longitud de onda de excitación de 680 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. La disminución en la señal de AlphaScreen indica que la unión de hIL-17 biotinilada al receptor de las IL-17 está bloqueada por el Nanobody presente en el extracto periplásmico.

Tras este proceso de cribado, se identificaron varias clases de Nanobodies: 1) Nanobodies que inhiben la interacción de la IL-17A pero no la de la IL-17A/F con ambos receptores, 2) Nanobodies que inhiben la interacción de la IL-17A y de la IL-17A/F con ambos receptores, 3) Nanobodies que inhiben la interacción de la IL-17F con ambos receptores, algunos de ellos bloqueando también parcialmente la IL-17A/F, y 4) Nanobodies que inhiben las interacciones de la IL-17A e IL-17F con ambos receptores (llamados Nanobodies de reactividad cruzada con IL-17A e IL-17F) (Tabla 1).

Tabla 1: Clases de Nanobody identificados durante el procedimiento de cribado usando ensayos AlphaScreen (+=que bloquea; -=que no bloquean; en blanco = no ensayado).

Clase de Nanobody	Propiedades	Ensayo AlphaScreen					
		IL-17A-IL-17RA	IL-17A-IL-17RC	IL-17F-IL-17RA	IL-17F-IL-17RC	IL-17A/F-IL-17RA	IL-17A/F-IL-17RC
Clase 1	Anti-IL-17A	+	+			-	-
Clase 2	Anti-IL-17A e IL-17A/F	+	+			+	+
Clase 3	Anti-IL-17F tipo 1			+	+	-	-
	Anti-IL-17F tipo 2			+	+	+	-
	Anti-IL-17F tipo 3			+	+	-	+
Clase 4	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	+			+	+	+

Ejemplo 6: Análisis de Resonancia de Plasmones Superficiales de extractos periplásmicos en IL-17A, IL-17F e IL-17A/F

Las velocidades de desactivación de los extractos periplásmicos que contienen Nanobodies anti-IL-17 se midieron mediante Resonancia de Plasmones Superficiales (SPR) usando un instrumento Biacore T100. Se unieron covalentemente IL-17A, IL-17F o IL-17A/F humanas a una superficie de chip sensor CM mediante acoplamiento de amina usando EDC/NHS para la activación y HCl para la desactivación. Los extractos periplásmicos que contenían Nanobodies neutralizantes de las IL-17 se inyectaron durante 2 minutos a un caudal de 45 µl/min para permitir la unión al antígeno unido a un chip. A continuación, se envió tampón de unión sin extractos periplásmicos sobre el chip al mismo caudal para permitir la disociación espontánea del Nanobody unido. A partir de los sensorgramas obtenidos por los diferentes extractos periplásmicos, se calcularon los valores  $k_{off}$  ( $k_d$ ). Basado en este análisis Biacore, se seleccionó y se secuenció un conjunto de Nanobodies IL-17 con las mejores velocidades de desactivación. El análisis de secuenciación reveló 63 diferentes familias de Nanobodies neutralizantes anti-IL-17 (Tabla 2). La Figura 5 representa secuencias seleccionadas de Nanobodies de Clase 1 a Clase 4.

Tabla 2: Número de familias de Nanobody por tipo de Nanobody anti-IL-17

Clase de Nanobody	Descripción	Número de familias
Clase 1	Anti-IL-17A	14
Clase 2	Anti-IL-17A e IL-17A/F	22
Clase 3	Anti-IL-17F	18
Clase 4	Reacción cruzada: Anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F	9

Los extractos periplásmicos que contienen Nanobodies de Clase 1, Clase 2, Clase 3 y Clase 4 también se cribaron

para reactividad cruzada hacia IL-17 de mono Cynomolgus, determinando velocidades de desactivación en la IL-17A e IL-17F de mono Cynomolgus inmovilizadas. Todos los extractos ensayados que contenían Nanobodies de Clase 1, Clase 2 y Clase 4 también mostraron unión a IL-17A de mono Cynomolgus y los de Clase 3 y 4 mostraron unión a la IL-17F de mono Cynomolgus.

5 Ejemplo 7: Expresión y purificación de Nanobodies anti-IL-17A, IL-17F e IL-17A/F de varias Clases

Cinco de los Nanobodies de Clase 1, 12 de los Nanobodies de Clase 2, 10 de los Nanobodies de Clase 3 y 9 de los Nanobodies de reacción cruzada de Clase 4 se seleccionaron para su expresión y purificación, basados en su capacidad de bloqueo en ensayos AlphaScreen y valores de velocidad de desactivación. Las secuencias se muestran en la Figura 5.

10 Se expresaron Nanobodies en células TG1 de E. coli como proteínas c-myc etiquetadas con His6 en un volumen de cultivo de 500 ml. La expresión se indujo mediante la adición de IPTG 1 mM y se dejó continuar durante 3 horas a 37 °C. Después de centrifugar los cultivos celulares, se prepararon extractos periplásmicos por congelación-descongelación de los gránulos y resuspensión en dPBS. Estos extractos se usaron como material de partida para la cromatografía de afinidad de metal inmovilizado (IMAC) usando columnas de Histrap FF Crude (GE Healthcare). Los  
15 Nanobodies se eluyeron de la columna con imidazol 250 mM y posteriormente se desalinizaron a dPBS. Para los ensayos basados en células descritos a continuación, las endotoxinas se eliminaron por filtración en gel en presencia de Octil-β-D-glucopiranosido 50 mM (OGP, Sigma). Los niveles de endotoxina se determinaron usando un ensayo LAL estándar.

20 Ejemplo 8: Capacidad de bloqueo de Nanobodies purificados en ensayos AlphaScreen usando IL-17A, IL-17F e IL-17A/F humanas

La capacidad de bloqueo de 36 Nanobodies purificados pertenecientes a 4 clases diferentes, como se describe en el Ejemplo 7, se determinó en ensayos de competición AlphaScreen basados en proteínas para todas las posibles interacciones entre los ligandos de la IL-17A, IL-17F e IL-17-A/F humanas y los receptores de IL-17RA e IL-17RC humanas. Se preincubó una serie de dilución de cada Nanobody comenzando desde 250 nM disminuyendo hasta 1  
25 pM con ligando de hIL-17 biotinilado durante 15 minutos a temperatura ambiente (T<sub>a</sub>). La concentración del ligando utilizado en las diferentes configuraciones de ensayo se enumera en la Tabla 3.

A esta mezcla, se añadieron fusiones con Fc de las IL-17RA o IL-17RC, microesferas de Aceptor y microesferas de Donador de estreptavidina y se incubaron adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente. Se observó una  
30 disminución dependiente de la dosis de la intensidad de la fluorescencia a 520 nm para los Nanobodies que bloquearon una interacción específica ligando-receptor, y se pudo determinar el valor CI<sub>50</sub> para cada Nanobody de bloqueo (Tabla 4). En la Figura 1 se muestra un gráfico de ejemplo que ilustra la capacidad de bloqueo de una selección de Nanobodies anti-IL-17 para la interacción IL-17A—IL-17RA. Como control positivo se incluyó un fragmento Fab01 de Fab específico de anti-IL-17A e IL-17A/F.

35 Tabla 3: Descripción general de las concentraciones de ligando IL-17 y receptores IL-17 utilizados en los ensayos AlphaScreen para determinar los valores de CI<sub>50</sub> de los Nanobodies

Establecimiento del ensayo de la combinación ligando-receptor	Concentración de Ligando (nM)	Concentración de Receptor (nM)
IL-17A—IL-17RA	0,26	0,26
IL-17A—IL-17RC	0,64	0,64
IL-17F—IL-17RA	1,60	0,64
IL-17F—IL-17RC	0,10	0,26
IL-17A/F—IL-17RA	0,64	1,60
IL-17A/F—IL-17RC	0,10	0,26

ES 2 662 371 T3

Tabla 4: Valores de  $CI_{50}$  para los diversos Nanobodies anti-IL-17 bloqueantes como se determina en los diferentes ensayos AlphaScreen, nb: no bloqueante; N/A: no aplicable

Nanobody	Clase de Nanobody	IL-17A-IL-17RA ( $CI_{50}$ en pM)	IL-17A-IL-17RC ( $CI_{50}$ en pM)	IL-17F-IL-17RA ( $CI_{50}$ en pM)	IL-17F-IL-17RC ( $CI_{50}$ en pM)	IL-17A/F-IL-17RA ( $CI_{50}$ en pM)	IL-17A/F-IL-17RC ( $CI_{50}$ en pM)
01D02	Clase 1	130	363	nb	nb	71.660	94.650
01G03	Clase 1	325	1.147	nb	nb	nb	nb
02E03	Clase 1	256	778	nb	nb	nb	>250.000
03B08	Clase 1	80	384	nb	nb	nb	nb
03E05	Clase 1	58	380	nb	nb	>250000	nb
01D06	Clase 2	618	1.521	nb	nb	401	198
02A08	Clase 2	126	419	>250.000	>250.000	170	87
02A10	Clase 2	115	381	nb	nb	199	248
03C07	Clase 2	84	371	nb	nb	366	565
04A02	Clase 2	399	837	nb	nb	1.960	3.173
04B09	Clase 2	67	252	nb	nb	121	169
04B10	Clase 2	68	366	nb	nb	95	52
04F09	Clase 2	99	468	nb	nb	3.978	3.149
04G01	Clase 2	14	217	nb	nb	67	39
09D10	Clase 2	211	1.122	nb	69.400	9.020	8.655
09G10	Clase 2	46	323	nb	nb	101	120
11A06	Clase 2	81	461	nb	>250.000	140	39
06E11	Clase 3	nb	nb	799	71	nb	952
07B09	Clase 3	nb	nb	614	19	parcial	89
07B11	Clase 3	nb	nb	1.104	15	parcial	58
08A08	Clase 3	nb	nb	3.843	1.297	nb	19.660
08B07	Clase 3	nb	nb	761	108	>250.000	nb
08H01	Clase 3	nb	nb	323	33	parcial	259

Tabla 4 (continuación):

Nanobody	Clase de Nanobody	IL-17A-IL-17RA (CI <sub>50</sub> en pM)	IL-17A-IL-17RC (CI <sub>50</sub> en pM)	IL-17F-IL-17RA (CI <sub>50</sub> en pM)	IL-17F-IL-17RC (CI <sub>50</sub> en pM)	IL-17A/F-IL-17RA (CI <sub>50</sub> en pM)	IL-17A/F-IL-17RC (CI <sub>50</sub> en pM)
12A09	Clase 3	nb	nb	1.842	612	>250.000	33.210
16A04	Clase 3	>77.870	>131.000	1.093	52	90.360	389
24B08	Clase 3	nb	nb	491	42	138	parcial
24G10	Clase 3	nb	nb	476	23	parcial	47
01A01	Clase 4	51	211	16.180	13.500	102	46
10A04	Clase 4	78.140	>250.000	746	220	37.740	15.640
11C08	Clase 4	2.119	4.798	2.255	488	3.252	1.162
13B03	Clase 4	56	202	2.114	848	79	31
13B05	Clase 4	118	249	719	603	464	944
13E02	Clase 4	67	187	395	214	71	117
13E05	Clase 4	159	1.091	1.100	286	862	315
17C01	Clase 4	66	169	296	168	264	801
18B05	Clase 4	173	408	36.640	13.260	231	87
Fab01	N/A	787	1.115	nb	nb	2.736	5.842

Ejemplo 9: Actividad de bloqueo de Nanobodies purificados en ensayos basados en células usando IL-17A, IL-17F e IL-17A/F

- 5 La capacidad de bloqueo de los Nanobodies purificados se evaluó también usando el ensayo basado en células de HT-1080, en el que se investigó la inhibición dependiente de la dosis de la secreción de la IL-6 inducida por hIL-17A, hIL-17F o hIL-17A/F mediante las células de HT-1080. El protocolo experimental fue el siguiente: células de fibrosarcoma humano HT-1080 (referencia ATCC CCL-121) se desarrollaron en Medio Esencial Mínimo de Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS) y solución de penicilina-estreptomicina (PS) al 1 %, referido como Medio Completo a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub>. Para la producción celular y el pase semanal, las células se sembraron a 2x10<sup>4</sup> células/cm<sup>2</sup> en matraces de cultivo T75.

15 Para los ensayos de estimulación *in vitro*, 3 × 10<sup>4</sup> células de HT-1080 en 100 µl DMEM más 2,5 % de FBS y 0,25 % de P-S se distribuyeron en placas de 96 pocillos de fondo plano y se incubaron durante la noche. El día de la estimulación, se reemplazaron 80 µl del medio. Se realizaron siete diluciones 1:3 en serie de Nanobodies o compuesto de referencia mAb02 anti-IL-17A en PBS a partir de una concentración inicial de 100 µg/ml, y 10 µl de cada Nanobody o solución diluida de mAb02 se añadieron por pocillo de células de HT-1080 por duplicado para Nanobodies y cuadruplicado para mAb02. Las concentraciones finales de Nanobodies o compuesto de referencia mAb02 variaron entre 10 µg/ml y 0,0045 µg/ml. Se realizaron siete diluciones 1:3 en serie de compuesto de referencia mAb B-E52 de mAb anti-IL-17F (Diaclone, Besançon, Francia) en PBS a partir de una concentración inicial de 500 µg/ml, y 10 µl de cada solución diluida de mAb B-E52 se añadieron por pocillo de las células de HT-1080. Las concentraciones finales del compuesto de referencia mAb B-E52 variaron entre 100 µg/ml, y 0,045 µg/ml. Los pocillos de control para estímulo solo o vehículo solo recibieron 10 µl de PBS, por cuadruplicado.

25 Las placas se incubaron durante 30 min a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub> antes de agregar estímulos específicos. Para la estimulación con IL-17A humana, se añadieron por cada pocillo correspondiente 10 µl de una solución de la IL-17A humana recombinante a 3 µg/ml en PBS (concentración final de la IL-17A: 0,3 µg/ml). Para la estimulación con IL-17F humana, se añadieron por cada pocillo correspondiente 10 µl de una solución de la IL-17F humana recombinante a 45 µg/ml en PBS (concentración final de las IL-17F: 4,5 µg/ml). Para la estimulación con IL-17A/F humana, se añadieron por cada pocillo correspondiente 10 µl de una solución de la IL-17A/F humana recombinante a 15 µg/ml en PBS (concentración final de la IL-17A/F: 1,5 µg/ml). Los pocillos de control negativo para vehículo solo recibieron 10 µl de PBS.

30

Las placas se incubaron durante 24 horas a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub>. Los sobrenadantes se cosecharon, se transfirieron en placas de 96 pocillos, y se almacenaron a -80 °C. Los niveles de la IL-6 humana en sobrenadantes diluidos 1:3 o 1:4 (el diluyente es PBS más 1 % de seroalbúmina bovina) se determinaron usando un ensayo ELISA de IL-6 comercial (Human Duoset IL-6 ELISA, R&D Systems, Abingdon, Reino Unido) siguiendo las instrucciones del fabricante. La lectura de densidad óptica (DO) a 450 nM se realizó con un lector Fluostar OPTIMA (BMG Labtech, Offenburg, Alemania) y la concentración de la IL-6 para cada muestra extrapolada a partir de un ajuste de curva logística de cuatro parámetros calculada utilizando lecturas de DO de los patrones internos de IL-6.

Para el análisis de datos, la masa molar de compuestos de Nanobody se estimó en 15 kDa para cada Nanobody. La masa molecular de los mAb de referencia se estimó en 150 kDa. Se calcularon CI<sub>50</sub> y E<sub>máx</sub> para cada experimento a partir de datos emparejados de concentración de compuesto /concentración de la IL-6 usando el software XLFit (ID Business Solutions, Guilford, Reino Unido) y un ajuste logarítmico de cuatro parámetros según la fórmula siguiente:  $y=A+((BA)/(1+((C/x)^D)))$  donde A es la y Mínima, B la y Máxima, C es el Log CI<sub>50</sub> y D es el Factor de la Pendiente. La CI<sub>50</sub> media, E<sub>máx</sub> y las desviaciones estándar respectivas para cada compuesto en múltiples experimentos se calcularon usando XLFit.

Como se muestra en la Figura 2 y en la Tabla 5, los Nanobodies de Clase 1, Clase 2 y Clase 4, así como el compuesto de referencia mAb02 inhibieron la secreción de la IL-6 en células de HT-1080 inducidas por IL-17A de una manera dependiente de la concentración.

Como se muestra en la Figura 3 y en la Tabla 6, los Nanobodies de Clase 3 y Clase 4 (con la excepción de 17C01 y 18B05), así como el compuesto de referencia B-E52 inhibieron la secreción de la IL-6 en células de HT-1080 inducidas por IL-17F de una manera dependiente de la concentración.

Como se muestra en la Figura 4 y en la Tabla 7, los Nanobodies de la Clase 2, de la Clase 3 (con la excepción de 08A08 y 08B07) y de la Clase 4, así como el compuesto de referencia mAb02 inhibieron la secreción de la IL-6 en células de HT-1080 inducidas por IL-17A/F de una manera dependiente de la concentración.

Tabla 5: Inhibición de la producción de IL-6 inducida por IL-17A en células de fibrosarcoma humano HT-1080 por Nanobodies monovalentes anti-IL-17 y compuestos de referencia. Los resultados se expresaron como media ± DE de N experimentos. NI: no se observó inhibición; N/A: no aplicable

Nanobody	Clase de Nanobody	IL-17A de estímulo		
		CI <sub>50</sub> (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	N
02E03	Clase 1	16,4 ± 9	99,3 ± 5	3
03E05	Clase 1	4,0 ± 3	100,0 ± 6	2
01D02	Clase 1	4,8 ± 3	101,0 ± 6	2
01G03	Clase 1	68,3 ± 33	85,7 ± 5	3
03B08	Clase 1	3,6 ± 3	98,5 ± 5	2
02A08	Clase 2	8,8 ± 7	102,7 ± 10	3
03C07	Clase 2	4,2 ± 4	101,0 ± 6	3
04B09	Clase 2	3,2 ± 3	105,7 ± 6	3
04G01	Clase 2	5,4 ± 7	112,7 ± 9	3
09G10	Clase 2	4,0 ± 3	99,0 ± 0	2
11A06	Clase 2	4,0 ± 3	98,5 ± 2	2
01D06	Clase 2	42,8 ± 38	98,3 ± 5	3
02A10	Clase 2	4,3 ± 4	103,7 ± 9	3
04A02	Clase 2	12,6 ± 10	102 ± 7	3
04B10	Clase 2	5,1 ± 4	99,7 ± 12	3
04F09	Clase 2	9,7 ± 10	111,3 ± 13	3
09D10	Clase 2	8,5 ± 5	93,5 ± 1	2

ES 2 662 371 T3

Nanobody	Clase de Nanobody	IL-17A de estímulo		
		Cl <sub>50</sub> (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	N
06E11	Clase 3	NI	NI	2
07B09	Clase 3	NI	NI	2
07B11	Clase 3	NI	NI	2
08H01	Clase 3	NI	NI	2
16A04	Clase 3	NI	NI	2
24B08	Clase 3	NI	NI	2
24G10	Clase 3	NI	NI	2
08A08	Clase 3	NI	NI	2
08B07	Clase 3	NI	NI	2
12A09	Clase 3	NI	NI	2
01A01	Clase 4	2,7 ± 2	104,0 ± 10	3
11C08	Clase 4	130,1 ± 64	73,0 ± 1	2
13B03	Clase 4	2,9 ± 1	101,0 ± 0	2
13B05	Clase 4	14,0 ± 3	104,0 ± 6	4
13E02	Clase 4	3,5 ± 2	102,5 ± 2	2
13E05	Clase 4	12,3 ± 1	101,0 ± 7	2
17C01	Clase 4	15,1 ± 5	104,8 ± 4	4
10A04	Clase 4	65,4 ± 17	31,5 ± 6	2
18B05	Clase 4	20,6 ± 21	103,7 ± 3	3
mAb02	N/A	3,9 ± 4	99,1 ± 5	20
mAb B-E52	N/A	NI	NI	2

ES 2 662 371 T3

Tabla 6: Inhibición de la producción de IL-6 inducida por IL-17F en células de fibrosarcoma HT-1080 humano mediante Nanobodies monovalentes anti-IL-17 y compuestos de referencia. Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE (desviación estándar) de N experimentos. NI: no se observa inhibición; N/A: no aplicable

Nanobody	Clase de Nanobody	IL-17F de estímulo		
		Cl <sub>50</sub> (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	N
02E03	Clase 1	NI	NI	3
03E05	Clase 1	NI	NI	2
01D02	Clase 1	NI	NI	2
01G03	Clase 1	NI	NI	3
03B08	Clase 1	NI	NI	2
02A08	Clase 2	NI	NI	2
03C07	Clase 2	NI	NI	2
04B09	Clase 2	NI	NI	2
04G01	Clase 2	NI	NI	2
09G10	Clase 2	NI	NI	2
11A06	Clase 2	NI	NI	2
01D06	Clase 2	NI	NI	2
02A10	Clase 2	NI	NI	2
04A02	Clase 2	NI	NI	2
04B10	Clase 2	NI	NI	2
04F09	Clase 2	NI	NI	2
09D10	Clase 2	NI	NI	2
06E11	Clase 3	88,0 $\pm$ 20	70,5 $\pm$ 6	2
07B09	Clase 3	75,1 $\pm$ 15	71,8 $\pm$ 12	4
07B11	Clase 3	57,5 $\pm$ 23	67,0 $\pm$ 14	2
08H01	Clase 3	85,5 $\pm$ 16	71,5 $\pm$ 1	2
16A04	Clase 3	112,4 $\pm$ 22	100,0 $\pm$ 6	4
24B08	Clase 3	141,4 $\pm$ 43	84,3 $\pm$ 9	4
24G10	Clase 3	90,6 $\pm$ 17	78,8 $\pm$ 7	4
08A08	Clase 3	206,0 $\pm$ 105	62,0 $\pm$ 8	2
08B07	Clase 3	174,5 $\pm$ 23	77,0 $\pm$ 14	2
12A09	Clase 3	105,2 $\pm$ 28	91,0 $\pm$ 10	2
01A01	Clase 4	206,2 $\pm$ 87	47,2 $\pm$ 12	3
11C08	Clase 4	222,6 $\pm$ 86	84,5 $\pm$ 15	2
13B03	Clase 4	149,2 $\pm$ 38	85,5 $\pm$ 11	2
13B05	Clase 4	249,0 $\pm$ 137	43,0 $\pm$ 8	4

Nanobody	Clase de Nanobody	IL-17F de estímulo		
		Cl <sub>50</sub> (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	N
13E02	Clase 4	103,6 ± 15	86,5 ± 11	2
13E05	Clase 4	115,0 ± 9	123,5 ± 22	2
17C01	Clase 4	NI	NI	4
10A04	Clase 4	111,9 ± 14	102,0 ± 10	2
18B05	Clase 4	NI	NI	3
mAb02	N/A	NI	NI	2
mAb B-E52	N/A	62,4 ± 27	84,0 ± 11	20

Tabla 7: Inhibición de la producción de IL-6 inducida por IL-17F en células de fibrosarcoma HT-1080 humano mediante Nanobodies monovalentes anti-IL-17 y compuestos de referencia. Los resultados se expresan como media ± DE (desviación estándar) de N experimentos. NI: no se observa inhibición; ND: no realizado; N/A: no aplicable.

5

Nanobody	Clase de Nanobody	IL-17A/F de estímulo		
		Cl <sub>50</sub> (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	N
02E03	Clase 1	NI	NI	3
03E05	Clase 1	NI	NI	2
01D02	Clase 1	NI	NI	2
01G03	Clase 1	NI	NI	3
03B08	Clase 1	NI	NI	2
02A08	Clase 2	26,2 ± 16	109,0 ± 1	2
03C07	Clase 2	27,8 ± 17	102,0 ± 3	2
04B09	Clase 2	22,7 ± 10	102,0 ± 17	2
04G01	Clase 2	34,7 ± 0,5	104,5 ± 2	2
09G10	Clase 2	22,2 ± 0,1	107,5 ± 25	2
11A06	Clase 2	28,1 ± 8	106,5 ± 9	2
01D06	Clase 2	51,1 ± 0,2	79,5 ± 23	2
02A10	Clase 2	29,2 ± 16	98,5 ± 9	2
04A02	Clase 2	70,4 ± 4	67,6 ± 23	2
04B10	Clase 2	59,2 ± 13	97,0 ± 23	2
04F09	Clase 2	45,9 ± 37	68,5 ± 6	2
09D10	Clase 2	124,4 ± 131	55,0 ± 7	2
06E11	Clase 3	7,2 ± 5	57,5 ± 4	4
07B09	Clase 3	12,4 ± 9	70,3 ± 6	4
07B11	Clase 3	15,1 ± 13	71,0 ± 1	2
08H01	Clase 3	15,9 ± 14	62,5 ± 4	2

Nanobody	Clase de Nanobody	IL-17A/F de estímulo		
		Cl <sub>50</sub> (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	N
16A04	Clase 3	48,2 ± 32	95,0 ± 10	4
24B08	Clase 3	18,1 ± 11	50,5 ± 18	4
24G10	Clase 3	28,9 ± 14	72,8 ± 14	4
08A08	Clase 3	NI	NI	2
08B07	Clase 3	NI	NI	2
12A09	Clase 3	100,5 ± 108	41,5 ± 4	2
01A01	Clase 4	27,8 ± 17	102,0 ± 3	2
11C08	Clase 4	91,2 ± 4	89,5 ± 13	2
13B03	Clase 4	26,8 ± 3	112,5 ± 13	2
13B05	Clase 4	35,5 ± 15	108,5 ± 7	4
13E02	Clase 4	21,7 ± 4	108,5 ± 11	2
13E05	Clase 4	26,0 ± 9	159,5 ± 35	2
17C01	Clase 4	41,8 ± 25	107,3 ± 12	2
10A04	Clase 4	122,1 ± 19	79,5 ± 18	2
18B05	Clase 4	37,1 ± 4	118,0 ± 1	3
mAb02	N/A	18,4 ± 11	91,3 ± 12	17

Ejemplo 10: Análisis SPR de Nanobodies purificados sobre IL-17A, IL-17F e IL-17A/F

5 Las velocidades de desactivación de los Nanobodies anti-IL-17 que muestran las mejores potencias en los ensayos AlphaScreen y en los ensayos celulares se midieron mediante SPR usando un instrumento Biacore T100 como se describe en el Ejemplo 6. A partir de los sensorgramas, obtenidos para los diferentes Nanobodies, se calcularon los valores de  $k_{off}$  y se indican en la Tabla 8.

Tabla 8: Velocidades de desactivación para la unión a la IL-17 humana de los Nanobodies anti-IL-17 según se determina en Biacore.

Clase de Nanobody	Nanobody	$k_{off}$ para hIL-17A (s <sup>-1</sup> )	$k_{off}$ para hIL-17F (s <sup>-1</sup> )	$k_{off}$ para hIL-17A/F (s <sup>-1</sup> )
Clase 1	01D02	4,4E-04*	NB*	NB*
Clase 1	01G03	4,5E-04*	NB*	NB*
Clase 1	02E03	9,0E-04*	NB*	NB*
Clase 1	03B08	1,0E-04*	NB*	NB*
Clase 1	03E05	1,0E-04*	NB*	NB*
Clase 2	01D06	9,7E-04*	NB*	1,3E-03*
Clase 2	02A08	4,2E-04	NB*	1,5E-04
Clase 2	02A10	2,2E-04	NB*	2,8E-04
Clase 2	03C07	2,0E-04	NB*	7,6E-04
Clase 2	04A02	1,3E-03*	NB*	1,1E-02*

Clase 2	04B09	2,7E-04	NB*	3,5E-04
Clase 2	04B10	4,0E-04	NB*	5,0E-04
Clase 2	04F09	6,3E-04	NB*	8,1E-03
Clase 2	04G01	1,8E-04	NB*	2,3E-04
Clase 2	09D10	1,5E-04*	NB*	1,7E-03*
Clase 2	09G10	1,2E-04	NB*	1,3E-04
Clase 2	11A06	1,6E-04	NB*	3,8E-05

Tabla 8 (continuación):

Clase de Nanobody	Nanobody	$k_{off}$ para hIL-17A ( $s^{-1}$ )	$k_{off}$ para hIL-17F ( $s^{-1}$ )	$k_{off}$ para hIL-17A/F ( $s^{-1}$ )
Clase 3	06E11	NB*	3,10E-04	4,4E-03
Clase 3	07B09	NB*	1E-03-1E-04	1E-03-1E-04
Clase 3	07B11	NB*	1,50E-04	4,7E-04
Clase 3	08A08	NB*	4,8E-02	7,9E-03
Clase 3	08B07	NB*	1,9E-03	2,0E-01
Clase 3	08H01	NB*	8,8E-04	1,1E-03
Clase 3	12A09	NB*	1,0E-02 - 1,0E-03	1,7E-02
Clase 3	16A04	NB*	5,30E-04	3,0E-03
Clase 3	24B08	NB*	<1,0E-05	<1E-04
Clase 3	24G10	NB*	1,6E-04	<1E-04
Clase 4	01A01	8,5E-05	2,6E-02	2,7E-04
Clase 4	10A04	<2E-04*	4,8E-03	1,5E-02
Clase 4	11C08	7,9E-03	1,3E-02	6,3E-03
Clase 4	13B03	6,3E-05	5,8E-03	3,6E-05
Clase 4	13B05	3,0E-04	6,3E-02	6,8E-04
Clase 4	13E02	1,3E-04	3,6E-03	7,1E-05
Clase 4	13E05	1,6E-03	1,3E-02	1,9E-03
Clase 4	17C01	2,9E-04	5,6E-02	7,5E-04
Clase 4	18B05	2,2E-04	1,4E-01	1,2E-04

5 NB = sin unión (las velocidades de desactivación marcadas con \* se miden en extracto periplásmico, las demás se miden en proteína purificada)

Ejemplo 11: Reactividad cruzada de especies de Nanobodies anti-IL-17

10 La unión de un panel seleccionado de Nanobodies anti-IL-17 a IL-17 de otras especies se evaluó usando un ELISA de unión. Placas Maxisorp de 96 pocillos (Nunc, Wiesbaden, Alemania) se recubrieron con IL-17A o IL-17F de diferentes especies a 1 µg/ml en PBS. Después de bloquear con PBS/1 % de caseína, se añadieron Nanobodies anti-IL-17 a una concentración de 250 nM en PBS/0,1 % de caseína/0,05 % de Tween20. Se usó anti-myc (Serotec, MCA 2200P) conjugado con HRP (peroxidasa de rábano picante) para la detección usando esTMB como sustrato.

5 IL-17A de origen tití, ratón o conejillo de Indias, e IL-17F de origen tití, ratón y rata se expresaron bajo las mismas condiciones que las descritas en el Ejemplo 1 para IL-17A y F humanas usando las células Hek293. La IL-17A de rata producida en E. coli se adquirió de eBioscience (San Diego, CA, EE. UU.; Cat. N° 14-8170). Los Nanobodies de Clase 2 y Clase 4 reaccionaron de forma cruzada con IL-17A de tití, pero no con IL-17A de ratón, rata o conejillo de Indias (Tabla 9). La mayoría de los Nanobodies de la Clase 3 y la Clase 4 reaccionaron de forma cruzada con la IL-17F de tití, aunque en menor medida. Estos Nanobodies no reaccionaron de forma cruzada con IL-17F de ratón o rata (Tabla 10).

Tabla 9: Valores de DO para la unión de los Nanobodies anti-IL-17 a IL-17A de origen humano, tití, ratón, rata y conejillo de Indias en ELISA

Clase de Nanobody	Nanobody	IL-17A de humano	IL-17A de tití	IL-17A de ratón	IL-17A de rata	IL-17A de conejillo de indias
Clase 2	02A08	1,945	1,953	-0,001	0,002	0,002
Clase 2	03C07	1,704	1,699	-0,004	0,003	0,004
Clase 2	04B09	1,817	1,842	0,000	0,001	0,006
Clase 2	04G01	1,897	1,932	-0,001	0,004	0,008
Clase 2	09G10	1,635	1,582	-0,001	0,003	0,006
Clase 2	11A06	1,691	1,707	0,004	0,008	0,007
Clase 3	06E11	0,073	-0,003	-0,001	0,006	0,006
Clase 3	07B09	0,005	0,005	-0,001	0,003	0,009
Clase 3	07B11	0,030	0,186	-0,003	0,005	0,007
Clase 3	08H01	0,022	0,431	-0,002	0,006	0,007
Clase 3	16A04	0,043	0,019	-0,002	0,003	0,008
Clase 3	24B08	0,103	0,129	-0,002	0,004	0,012
Clase 3	24G10	0,009	0,122	-0,001	0,004	0,008
Clase 4	01A01	1,830	1,839	-0,003	0,004	0,008
Clase 4	11C08	1,710	0,671	-0,005	0,002	0,002
Clase 4	13B03	1,948	1,936	-0,001	0,004	0,004
Clase 4	13B05	1,824	1,911	-0,006	0,003	0,001
Clase 4	13E02	1,787	1,846	-0,001	0,003	0,006
Clase 4	13E05	1,957	1,889	0,004	0,003	0,006
Clase 4	17C01	1,826	1,843	-0,001	0,000	0,007

Tabla 10: Valores de DO para la unión de los Nanobodies anti-IL-17 a IL-17F de origen humano, tití, ratón y rata en ELISA

Clase de Nanobody	Nanobody	IL-17F humano	IL-17F de tití	IL-17F de ratón	IL-17F de rata
Clase 2	02A08	-0,014	-0,0005	-0,0005	0,0035
Clase 2	03C07	-0,016	-0,0015	0,0005	0,0015
Clase 2	04B09	-0,015	0,0025	-0,0025	0,0015
Clase 2	04G01	-0,016	0,0005	-0,0005	-0,0005
Clase 2	09G10	-0,018	0,0045	-0,0005	0,0025
Clase 2	11A06	0,673	0,0225	0,0455	0,0045
Clase 3	06E11	2,593	2,123	0,0215	0,0085
Clase 3	07B09	1,872	1,0855	-0,0015	0,0025
Clase 3	07B11	1,849	1,6395	-0,0005	-0,0105
Clase 3	08H01	1,767	0,5515	-0,0005	0,0045
Clase 3	16A04	1,736	1,6365	-0,0015	0,0015
Clase 3	24B08	1,815	1,7625	-0,0015	0,0035
Clase 3	24G10	1,96	1,6365	-0,0005	0,0025
Clase 4	01A01	0,612	0,2195	-0,0005	0,0005
Clase 4	11C08	1,655	1,4045	-0,0025	0,0005
Clase 4	13B03	1,656	1,3255	-0,0005	0,0085
Clase 4	13B05	0,712	0,445	0,0205	0,0095
Clase 4	13E02	1,099	0,248	0,0155	0,0255
Clase 4	13E05	1,771	0,3375	0,0005	0,0025
Clase 4	17C01	0,772	0,0525	-0,0005	0,0025

## Ejemplo 12: Especificidad de los Nanobodies anti-IL-17

- 5 La unión fuera de la diana de un panel seleccionado de Nanobodies anti-IL-17 02A08, 03C07, 04B09, 04G1, 09G10, 11A06 (Clase 2), 06E11, 07B09, 07B11, 08H01, 16A04, 24G10 (Clase 3) y 01A01, 11C08, 13B03, 13B05, 13E02, 13E05, 17C01 (Clase 4) se evaluó midiendo la capacidad de unión de los Nanobodies anti-IL-17 a la IL-17B humana (Peptrotech Cat. N° 200-28), IL-17C (R&D Systems, Cat. N° 234-IL/CF), IL-17D (Peptrotech 200-27) o IL-17E (Peptrotech Cat. N° 200-24), mediante SPR usando un instrumento Biacore T100. Todas las IL-17B, IL-17C, IL-17D
- 10 o IL-17E humanas se expresaron en E. coli, y se unieron covalentemente a una superficie de chip sensor CM a través del acoplamiento de amina usando EDC/NHS para la activación y HCl para la desactivación. Nanobodies purificados o los mAb de control (Mab1248 anti-hIL-17B, Mab1258 anti-hIL-17E, Mab1234 anti-hIL-17C, Mab1504 anti-hIL-17D, R&D Systems) se inyectaron durante 2 minutos a un caudal de 45 µl/min para permitir la unión al antígeno unido a un chip. A continuación, se envió tampón de unión sobre el chip al mismo caudal para permitir la disociación espontánea de Nanobody o anticuerpo unido. Mientras que todos los anticuerpos de control se unieron a sus dianas respectivas, los Nanobodies ensayados no se unieron a IL-17B, IL-17C, IL-17D o IL-17E humanas.
- 15

## Ejemplo 13: Mapeo de epítomos usando mutagénesis dirigida al sitio

## A. Diseño de IL17A e IL17F mutantes

Siendo IL-17A y F humanas dímeros simétricos, los conjuntos de mutaciones correspondientes se definieron en una única cadena del monómero. La red de mutaciones se distribuyó en la superficie del dímero de forma simétrica. La lista detallada de mutaciones es la siguiente:

5 Para IL-17A: K38E, K38A, D42A, N45A, N45Q, R46A, H54A, K70A, K70Q, R72A, H73A, L74A, I77A, D80A, N82K, N82A, Y85A, H86A, N88A

Para IL-17F: S39E, S39A, N43A, R47A, T55A, T55H, Q71A, Q71K, R73A, N74A, L75A, 178A, Q81A, K83N, K83A, I86A, S87A, S87H, N89A

10 Todas las posiciones seleccionadas fueron mutadas a Alanina, un aminoácido neutro, que generalmente es bien tolerado en la mayoría de las posiciones en una estructura de proteína. Aminoácidos distintos de Ala se usaron también en ciertas posiciones con el fin de introducir un cambio más drástico. Como se mencionó anteriormente, todas estas posiciones cubren la mitad de la superficie de la IL-17A y F.

#### B. Principios del procedimiento de cribado

15 Los mutantes de un solo aminoácido de la IL-17A y F etiquetadas FLAG se obtuvieron mediante mutagénesis dirigida al sitio, se expresaron transitoriamente en células HEK-293 y se probaron mediante ELISA para determinar la unión de los Nanobodies. Se comparó la unión de cada Nanobody a mutantes de las IL-17 individuales y se normalizó con el del mismo Nanobody a la citocina de tipo salvaje. Se utilizó un anticuerpo anti-IL-17 específico policlonal como control positivo para verificar la integridad estructural de las moléculas mutantes.

#### C. Construcción de mutantes de las IL-17 individuales mediante mutagénesis dirigida al sitio

20 Se introdujeron mutaciones de un solo aminoácido en citocinas IL-17 A y F con oligonucleótidos mutagénicos usando una versión adaptada del protocolo de PCR de mutagénesis Quick Change originalmente descrito por Stratagene. Las principales diferencias con el protocolo original son el uso de un solo cebador en lugar de 2, la secuencia de la hebra sentido es suficiente y el uso de la ADN polimerasa Pwo de Roche (Cat. N ° 03789403001) en lugar de la ADN polimerasa Pfu Turbo de Stratagene. Ambas citocinas tienen una etiqueta FLAG en su C-terminal y se clonaron en el vector de expresión pTT5 (Durocher Y. y col., Nucleic Acids Res. 2002, 30, E9) para la expresión en células de mamífero. Las construcciones finales se confirmaron mediante el análisis de la secuencia de ADN del gen de longitud completa que codifica IL-17A o IL-17F.

#### D. Expresión transitoria de mutantes de las IL-17 individuales en células de mamífero

30 La producción a pequeña escala de los mutantes recombinantes de la IL-17A y -F etiquetados con Flag, así como las citocinas de tipo salvaje parentales de referencia se realizó en un formato de placa de 6 pocillos por el crecimiento de las células HEK-293 en medio D-MEM/F-12 (1:1) (Invitrogen Cat. N° 21331-020) complementado con 10 % de FCS, 2 mM de L-Glutamina, 100 U/ml de Penicilina y 100 µg/ml de Estreptomicina. Se utilizó el reactivo de transfección TransIT-LT1 de Mirus Bio Corporation (Cat. N° MIR-2305) según el protocolo recomendado por el proveedor. Las transfecciones se llevaron a cabo en medios que contienen suero. En pocas palabras, se usaron 2,5 µg de ADN plásmido miniprep exento de LPS por pocillo de una placa de 6 pocillos para la transfección y el tiempo de incubación era de entre 48 y 72 horas.

#### E. Protocolo de ELISA para la detección de la unión de Nanobody a mutantes de las IL-17

40 Se recubrieron placas Nunc-Immuno Maxisorp (Invitrogen, Nunc #439454) durante la noche a 4 °C con anticuerpo policlonal epitopo (DYKDDDDK) anti-FLAG® (Covance #PRB-132P) a 2 µg/ml en PBS, pH 7,4. Las placas se lavaron 3 veces en PBST (PBS que contenía Tween20 al 0,05 %) y los sobrenadantes de cultivo de tejidos puros sin diluir que contenían los mutantes de IL-17 etiquetadas con FLAG se incubaron durante 1 hora y 30 min a 37°C. Las placas se lavaron con PBST 3 veces y se bloquearon durante 2 horas a 37°C con PBS que contenía BSA al 2 %. Las placas se lavaron 3 veces con PBST y los diferentes nanobodies monovalentes anti-IL17 etiquetados con HIS y cmc se añadieron a pocillos a 5 µg/ml en PBS pH 7,4. Las placas se incubaron durante 2 horas a 37 °C y luego se lavaron 3 veces con PBST. El anticuerpo secundario policlonal de conejo conjugado con HRP a 6X His tag® (HHHHHH) (Abcam #ab1187) se añadió luego a los pocillos a una dilución de 1/5.000 en PBS a pH 7,4. Las placas se incubaron durante 45 min a temperatura ambiente (T<sub>a</sub>), se lavaron 3 veces con PBST y se añadieron 100 µl/pocillo de la solución de sustrato de peroxidasa ELISA de tetrametilbenzidina (TMB) (Uptima #UP664781). Las placas se dejaron durante 5 minutos a temperatura ambiente, se bloquearon con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M y se leyó la DO a 450 nm. Con el fin de verificar que los mutantes de las IL-17 individuales y las citocinas de tipo salvaje se expresaron, se plegaron bien estructuralmente y se capturaron bien mediante anticuerpos anti-FLAG, se usaron anti-IL-17A o -F policlonales como anticuerpos primarios seguidos por un anticuerpo secundario conjugado con HRP-5. Para construcciones de la IL-17A e IL-17F se usaron, respectivamente, se usaron una IL-17A de IgG policlonal de cabra (Life span, #LS-C37027) y una IL-17F antihumana de IgG policlonal de cabra (R&D Systems, #AF1335); seguido de IgG(H+L) anti-cabra de bovino conjugada con HRP para detección (Jackson ImmunoResearch #805-035-180).

Epítopo reconocido por Nanobodies de Clase 2

Se identificaron cinco posiciones de restos que son comunes a todos los epítopos de bloqueadores A y Nanobody de reactividad X: L74, Y85, H73, N82 y R72 (Tabla 11). Tanto L74 como Y85 son posiciones cruciales para dichos epítopos, ya que, en todos los casos, se espera que afecten fuertemente la unión a Nanobody. La afinidad de unión de los Nanobodies seleccionados a esos dos mutantes está siempre por debajo del 50 % de la unión de tipo salvaje al menos, y en la mayoría de los casos está por debajo del 25 %. La excepción es Y85 para 4B09 donde la afinidad de unión es 60 % de la de la proteína de tipo salvaje. A la luz de nuestros resultados, L74 se puede clasificar claramente como un punto caliente. En menor medida, H73 también apareció como un resto muy importante para todos los epítopos. Algunas posiciones discriminan los bloqueadores A frente a los Nanobodies reactivos en X. N88 se encontró exclusivamente en epítopos de Nanobodies reactivos en X (excepto 11C08). Por el contrario, se encontró H54 o K70 en epítopos de bloqueadores A, pero raramente en epítopos de Nanobodies reactivos en X. Entre las cinco posiciones de restos comunes entre epítopos bloqueadores A y de reactividad en X en IL-17A, tres tienen aminoácidos diferentes en IL-17F (Y85I, H73N y N82K). Esto sugiere que los epítopos de Nanobodies reactivos en X no tienen que ser estrictamente idénticos entre las proteínas relacionadas. Se tolera un cierto grado de variabilidad en el conjunto de aminoácidos que constituye un epítopo. Sin embargo, los dos restos claves (L74, Y85) tienen contrapartes idénticas en IL-17F (L75,186).

Epítopo reconocido por Nanobodies de Clase 4

Solo los Nanobodies 13B03 y 13E02 reactivos en X se probaron como fusiones de Fc contra los mutantes de las IL-17. Su afinidad es en promedio 10 veces menos en IL-17F que en IL-17A. En cuanto a IL-17A, L75 e I86 (los restos equivalentes de L74 e Y85 en IL-17A) son posiciones cruciales en los epítopos de todos los Nanobodies sobre IL-17F. Además, los resultados indican que I78 es también un resto clave en todos los epítopos de Nanobody en IL-17F. El resultado posterior es difícil de explicar ya que no observamos un comportamiento similar de la posición equivalente (I77) en IL-17A, incluso para los Nanobodies de reactividad en X. La distinción entre los epítopos bloqueadores de A y reactivos en X observados en la IL-17A no era posible en IL-17F ya que el conjunto de datos experimentales correspondientes era limitado (solo dos Nanobodies de reactividad cruzada se analizaron debido a la unión débil de las formas monovalentes).

Todos los mutantes se analizaron para unirse con ambas cadenas del complejo receptor, IL-17RA e IL-17RC. Los resultados obtenidos en IL-17A indican que R46 está fuertemente implicado en el sitio de unión de ambas cadenas de receptor (datos no mostrados). Estos datos, en combinación con la estructura de rayos X del complejo entre IL-17F e IL-17RA (Ely y col., Nature Immunology 10, 1245-1251, 2009), proporciona algunas pistas de que los epítopos de la mayoría de los Nanobodies probados son probablemente que se solapan parcialmente con el sitio de unión al receptor en IL-17A.

A partir de la siguiente Tabla 11, resultará evidente que Y85 es un resto importante, ya que afecta a los 3 Nanobodies que se unen a la IL-17<sup>a</sup> probada. N88 es crítico para Nanobodies de reactividad cruzada (X) y no los otros.

Epítopo reconocido por Nanobodies de Clase 3

Para el Nanobody específico anti-IL-17F se han identificado 4 posiciones en IL-17F como R73, I86 y N89 críticos, que se corresponden curiosamente con las posiciones L74, Y85 y N88 en IL-17A que se han mostrado también como críticas para los Nanobodies. R47 parece crítico, lo cual no se vio para IL-17A (R46).

Tabla 11: Porcentaje de la unión de Nanobodies a mutantes de alanina individuales de la IL-17A normalizados a la unión de un anti-IL-17A policlonal

Mutante de la IL-17A humana	R46	L74	H54	N78	D80	Y85	N88
clase 2	90	13,6	18	100	100	12	93
clase 4	92	9,6	81	100	95	29	9
clase 4	89	9,2	100	100	100	11	38
Mutante de IL-17F humana	R47	R73	I86	N89			
clase 3	14,2	18,3	2,8	1,7			

Ejemplo 14: Agrupamiento de epítopos de los Nanobodies monovalentes frente a los receptores de las IL-17

Para investigar si los Nanobodies anti-IL-17 seleccionados se unen a un epítopo superpuesto sobre IL17A,

5 respectivamente IL-17F como IL-17RA, respectivamente, IL-17RC, se estableció un experimento de agrupamiento de epítomos en Biacore. El receptor (IL-17RA o IL-17RC) fue capturado a través de su cola Fc humana por un anticuerpo IgG-Fc antihumano recubierto sobre chip. Posteriormente, una mezcla de la IL-17A o IL-17F complejada con un Nanobody se inyectó sobre la superficie. Se usaron concentraciones de la IL-17A o IL-17F para las cuales los cálculos teóricos mostraron la formación de complejos para >99 % de las IL-17. Para ninguno de los complejos Nanobody (de Clase 2 o de Clase 4)-IL-17A, se observó la unión a IL-17RA (Tabla 12), lo que indica que estos Nanobodies se unen a un epítipo similar en IL-17A como IL-17RA. Para los Nanobodies de Clase 3, solo un complejo Nanobody-IL-17F, 24B08-IL-17F, mostró unión a IL-17RC (Tabla 12), lo que indica que este Nanobody interacciona con un epítipo diferente sobre IL-17F como IL-17RC. Para los Nanobodies de Clase 4, solo 2 complejos Nanobody-IL-17F no se unieron a IL-17RC, 11C08 y 13E02. Los complejos 01A01-, 13B03- y 13E05-IL-17F mostraron una unión menor, mientras que 13B05 y 17C01 mostraron una unión significativa, lo que indica que el epítipo de la IL-17F reconocido por estos Nanobodies se solapa solo parcialmente con IL-17RC.

Tabla 12: % de unión en Biacore del complejo IL-17-Nanobody a IL-17RC 20 o IL-17RA inmovilizados

Nanobody	Clase de Nanobody	% de unión en Biacore (IL-17A-NB)-IL-17RA	% de unión en Biacore (IL-17F-NB)-IL-17RC
02A08	Clase 2	0,46	
03C07	Clase 2	-0,08	
04B09	Clase 2	-1,39	
04G01	Clase 2	-0,43	
09G10	Clase 2	2,05	
11A06	Clase 2	-0,35	
06E11	Clase 3		8,17
07B09	Clase 3		5,17
07B11	Clase 3		6,67
08H01	Clase 3		9,17
16A04	Clase 3		4,84
24B08	Clase 3		59,88
24G10	Clase 3		8,51
01A01	Clase 4	-1,04	12,01
11C08	Clase 4	3,25	6,34
13B03	Clase 4	-2,24	15,68
13B05	Clase 4	-0,89	35,03
13E02	Clase 4	-1,04	7,17
13E05	Clase 4	0,54	15,51
17C01	Clase 4	-2,01	32,53

15 Para confirmar el hecho de que la mayoría de los Nanobodies de Clase 2 y Clase 4 reconocen un epítipo superpuesto en IL-17A, se realizó un experimento de SPR en el que se inmovilizó IL-17A humana en el chip sensor, se unió Nanobody 01A01 de Clase 4 y posteriormente un segundo Nanobody de ensayo de Clase 2 o Clase 4 se envió sobre el chip. Si no se observaba un aumento en los niveles de RU, el Nanobody de ensayo se une a un epítipo superpuesto aparte de 01A01. Este fue el caso para todos los Nanobodies ensayados, excepto para 11A06, confirmando de nuevo que este Nanobody se une a un epítipo diferente sobre IL-17A. Los resultados se muestran en la Figura 10.

20 De forma similar, inmovilizando IL-17F humana, la unión del Nanobody de Clase 3 07B11, y la unión consiguiente de un segundo Nanobody de ensayo de Clase 3 o Clase 4, se demostró que todos esos Nanobodies reconocen un epítipo superpuesto, a excepción de 24B08, lo que de nuevo confirma las observaciones descritas anteriormente. Los resultados se muestran en la Figura 11.

Ejemplo 15: Generación de Nanobodies anti-IL-17 de tipo salvaje multivalentes con una ampliación de la vida media (HLE)

30 Con el fin de generar un producto Nanobody con vida media ampliada que bloquea IL-17A, IL-17F e IL-17A/F, se formatearon los Nanobodies monovalentes. Los Nanobodies de Clase 2 (bloqueo de la IL-17A e IL-17A/F, indicado además en las figuras con A) y de Clase 3 (bloqueo de la IL-17F, indicado además con F) se combinaron en combinaciones A-F o F-A. Los Nanobodies de reacción cruzada de Clase 4 (IL-17A-IL-17F), indicados

adicionalmente con X, se formatearon en una construcción bivalente X-X o se combinaron con un Nanobody de Clase 3 F-X o X-F. Para la ampliación de la vida media se optó por fusionar las construcciones ya sea con el Nanobody ALB8 anti-HSA o bien con una parte Fc.

Nanobodies de tipo salvaje formateados con ALB 8 HLE

- 5 Se optó por hacer en el nivel de ADN varias combinaciones de A-F, F-A, X-X, F-X y X-F, y también para variar la posición del Nanobody ALB8, ya sea entre los Nanobodies anti-IL-17 unidos en ambos sitios a través de enlazadores 9GS o bien en el C terminal de la construcción, en donde los dos Nanobodies anti-IL-17 están enlazados a través de un enlazador 35GS y el ALB8 está enlazado al Nanobody medio a través de un enlazador 9GS. Los Nanobodies monovalentes utilizados en forma de bloques de construcción se muestran en la Tabla 13.
- 10 Tabla 13: Nanobodies seleccionados en forma de bloques de construcción para las construcciones formateadas. Solo los Nanobodies de reacción cruzada indicados en negrita se usaron en las combinaciones F-X y F-X.

Clase 2 (A)	Clase 3 (F)	Clase 4 (X)
02A08	06E11	<b>01A01</b>
03C07	07B11	11C08
04B09	08H01	<b>13B03</b>
04G01	16A04	13B05
09G10	24G10	<b>13E02</b>
11A06		13E05

- 15 Una selección de 50 Nanobodies multivalentes se expresó como c-myc, la proteína etiquetada con His6 en *Pichia pastoris* (las secuencias de aminoácidos se muestran en la Figura 6). La inducción de la expresión de Nanobody se produjo por adición gradual de metanol. Se usó medio clarificado con Nanobody secretado como material de partida para la cromatografía de afinidad de metal inmovilizado (IMAC) seguido de desalinización que dio como resultado una pureza del 90 % según se evaluó mediante SDS-PAGE. Cuando se precise, los procedimientos descritos en el documento WO 2010/125187 se aplicaron para mejorar aún más la expresión y el plegado.

Nanobodies de tipo salvaje formateados con Fc HLE

- 20 Se construyeron Nanobodies bivalentes de reacción cruzada fusionados a una cola Fc. Las fusiones con Fc se hicieron de los Nanobodies 01A01, 13E02 y 13B03 de reacción cruzada. Las construcciones se hicieron con una región de bisagra corta de IgG1 humana C→S (secuencia: EPKSSDKTHTCPPCP) o con una región de bisagra larga de IgG2b de llama (EPKTPKPQPQPQPQPNTTESKCPKCP). También se utilizaron dos tipos de péptidos señal: el de VH3-23 (hlgG HC), con la secuencia MEFGLSWLFLVAKIKGVQC y el de la línea germinal de ratón, con secuencia MEWSWVFLFFLSVTTGVHS, para la secreción de estos Nanobodies después de la expresión en células Hek-293-6E. Las construcciones de Fc se transfectaron transitoriamente en células Hek-293-6E, y se expresaron Nanobodies en el medio de cultivo (75-400 ml de medio Freestyle). El medio se recogió 3 días después de la transfección y los Nanobodies fusionados con Fc se purificaron usando cromatografía de Proteína A (Mab Select Sure), seguido de cromatografía de exclusión por tamaño.
- 30 Ejemplo 16: Capacidad de bloqueo de Nanobodies anti-IL-17 de tipo salvaje multivalentes purificados con ALB8 HLE en ensayos AlphaScreen usando IL-17A, IL-17F e IL-17A/F humanas

- 35 Los 50 Nanobodies multivalentes se analizaron en el ensayo AlphaScreen de la IL-17A-IL-17RA, IL-17F-IL-17RC e IL-17-A/F-RA, como se describe en el Ejemplo 8, pero con concentraciones optimizadas de ligando y receptor como se muestra en la Tabla 14, y usar una serie de diluciones de cada Nanobody comenzando desde 50 nM disminuyendo hasta 0,181 pM.

Tabla 14: Descripción general de las concentraciones optimizadas de ligando de las IL-17 y receptores IL-17 utilizados en los ensayos AlphaScreen para determinar los valores de  $CI_{50}$  de los Nanobodies multivalentes

Establecimiento del ensayo de combinación de ligando-receptor	Concentración de ligando (nM)	Concentración de receptor (nM)
IL-17A-IL-17RA	0,10	10
IL-17F-IL-17RC	0,05	3
IL-17A/F-IL-17RA	0,32	4

5 En función de la potencia y el nivel máximo de inhibición, los 14 mejores Nanobodies multivalentes se eligieron para su posterior caracterización. Para nueve de ellos, se midieron las  $CI_{50}$  en los seis ensayos Alphascreen. Además, se investigó si la presencia de HSA en el ensayo Alphascreen influye en las  $CI_{50}$ . Con este fin, los ensayos de la IL-17A-IL-17RA, IL-17F-IL-17RC y la IL-17A/F-IL-17RA se repitieron en ausencia o presencia de 5  $\mu$ M de HSA. Para los otros cinco Nanobodies solo se midieron las potencias en los ensayos de la IL-17A-IL-17RA e IL-17F-IL-17RC.

10 Los resultados se resumen en la Tabla 15. Todos los Nanobodies muestran potencias muy buenas, aunque los formatos X-X son menos potentes en el bloqueo de las interacciones del IL-17F-receptor. La presencia de HSA no tuvo una gran influencia en las potencias.

Tabla 15: Sumario de valores Cl<sub>50</sub> para el panel seleccionado de 14 Nanobodies anti-IL17 de tipo salvaje formateados derivados de AlphaScreen, nd = no determinado

Especificidad	ID del Nanobody	Construcción	Cl <sub>50</sub> (pM) de AlphaScreen								
			IL17A-RA	IL17A-RA + HSA	IL17A-RC	IL17F-RA	IL17F-RC	IL17F-RC + HSA	IL17A/F-RA	IL17A/F-RA + HSA	IL17A/F-RC
<b>A - F</b>	IL17MS00 89	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	115	185	130	369	41	54	97	131	47
<b>F - A</b>	IL17MS01 41	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	87	92	146	819	29	36	99	130	68
<b>F - A</b>	IL17MS01 66	24G10-35GS-04G01-9GS-ALB8	161	203	367	1094	46	56	128	95	51
<b>X - X</b>	IL17MS10 03	13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	116	72	171	564	189	177	85	90	45
<b>X - X</b>	IL17MS10 13	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	64	67	167	408	102	113	101	86	104
<b>F - X</b>	IL17MS20 22	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	63	83	183	456	23	28	98	90	39
<b>F - X</b>	IL17MS20 24	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	99	70	170	328	17	22	142	124	50
<b>X - F</b>	IL17MS20 42	01A01-9GS-ALB8-9GS-24G10	130	111	152	619	30	35	122	99	59
<b>F - X</b>	IL17MS20 81	07B11-35GS-01A01-9GS-ALB8	78	86	138	543	22	27	99	100	36

Tabla 15 (continuación):

Especificidad	ID del Nanobody	Construcción	C <sub>150</sub> (pM) de AlphaScreen										
			IL17A-RA	IL17A-RA + HSA	IL17A-RC	IL17F-RA	IL17F-RC	IL17F-RC + HSA	IL17A/F-RA	IL17A/F-RA + HSA	IL17A/F-RC		
A - F	IL17MS01 10	04G01-35GS-16A04-9GS-A1.B8	45	nd	nd	nd	48	nd	nd	nd	nd	nd	nd
F - A	IL17MS01 54	16A04-35GS-04G01-9GS-ALB8	56	nd	nd	nd	47	nd	nd	nd	nd	nd	nd
X - X	IL17MS10 05	13E02-9GS-ALB8-9GS-13E02	56	nd	nd	nd	363	nd	nd	nd	nd	nd	nd
X - F	IL17MS21 17	13B03-35GS-16A04-9GS-A1.B8	nd	nd	nd	nd	30	nd	nd	nd	nd	nd	nd
X - F	IL17MS21 31	13E02-35GS-16A04-9GS-ALB8	44	nd	nd	nd	20	nd	nd	nd	nd	nd	nd

Ejemplo 17: Capacidad de bloqueo de Nanobodies anti-IL-17 multivalentes purificados de reactividad cruzada con ALB8 HLE frente a Fc HLE en competición ELISA utilizando IL-17A o IL-17F humanas

5 La potencia de los Nanobodies formateados que portan ALB8 HLE, 13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8 y 13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03 se comparó con la potencia de los mismos Nanobodies que portan Fc-HLE, SH-Fc-(GS)2-13E02 y 13B03-SH-Fc 13B03-LH-Fc en un ELISA competitivo. Para este fin, se recubrió IL-17RA, respectivamente IL-17RC, a una concentración de 1 µg/m en PBS. Una serie de dilución de los Nanobodies o compuestos de referencia se incubó con IL-17A biotinilada (12 pM), respectivamente IL-17F (10 pM), y la unión al receptor se detectó con extravidina-HRP. En ambos ensayos, todos los Nanobodies formateados muestran una potencia mejorada en comparación con su contraparte monovalente y la mayoría de los Nanobodies tienen mejores potencias que los compuestos de referencia, como se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16: Valores de  $Cl_{50}$  para los Nanobodies anti-IL17 multivalentes determinados en un ELISA competitivo

Compuesto de ensayo	$Cl_{50}$ en ELISA competitivo de IL17A-RA (pM)	$Cl_{50}$ en ELISA competitivo de IL17F-RC (pM)
13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	20	148
13B03-SH-Fc	20	3.364
13B03-LH-Fc	31	292
SH-Fc-(GS)2-13B03	44	350
13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	102	534
SH-Fc-(GS)2-13E02	112	267
13B03	121	91.600
13E02	420	3.020
mAB02	914	
B-F60 mAB		1.200

Ejemplo 18: Actividad de bloqueo de Nanobodies anti-IL-17 de tipo salvaje formateados purificados en un ensayo basado en células usando IL-17A, IL-17F e IL-17A/F humanas en presencia o ausencia de HSA

15 Para 9 Nanobodies formateados seleccionados con ALB-HLE y 4 Nanobodies fusionados con Fc, se investigó la inhibición dependiente de la dosis de la secreción de la IL-6 inducida por hIL-17A, hIL-171F o hIL-17A/F por células de HT-1080. Se sembraron células de fibrosarcoma humano HT-1080 a 1.500 células/pocillo en placas de fondo plano de 96 pocillos. Se prepararon series de diluciones 1:3 de Nanobodies, compuesto de referencia mAB02 o compuesto de referencia de mAb B-F60 anti-IL-17F y se añadieron a los pocillos con las células de HT-1080, dando como resultado concentraciones finales que varían desde 10 µg/ml a 0,0045 µg/ml para los Nanobodies y mAB02 y de 100 µg/ml a 0,045 µg/ml para mAB B-F60. En los primeros experimentos, se añadieron Nanobodies como tales (Tabla 17), en un segundo experimento, se preincubaron Nanobodies con 100 µM de HSA (Tabla 18). Las placas se incubaron durante 30 min a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub> antes de añadir estímulos específicos, que eran bien IL-17A humana a una concentración final de 1 nM, IL-17F humana a una concentración final de 15 nM o IL-17A/F humana a una concentración final de 5 nM. Las placas se incubaron durante otras 24 horas a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub>. Los sobrenadantes se recogieron, se transfirieron a placas de 96 pocillos, y se determinaron los niveles de la IL-6 humana usando un ensayo ELISA de la IL-6 comercial. Como se muestra en la Tabla 17, todos los Nanobodies tenían potencias similares ( $Cl_{50}$  en el intervalo de 0,19-0,78 nM) para el bloqueo de la actividad de la IL-17A, independientemente del formato o HLE. La potencia para el bloqueo de la actividad de la IL-17F era también similar para todos los Nanobodies ( $Cl_{50}$  en el intervalo de 2,7-8,2 nM). Como se muestra en la Tabla 18 (en comparación con la Tabla 17), la presencia de 100 µM de HSA en el ensayo no tuvo influencia sobre la potencia de los Nanobodies.

ES 2 662 371 T3

Tabla 17: Inhibición de la producción de la IL-6 inducida por IL-17A o IL-17F humanas en células de fibrosarcoma humano HT-1080 mediante Nanobodies anti-IL-17 de tipo salvaje formateados o compuestos de referencia sin HSA. Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE de N (1 a 7) experimentos.

Especificidad	Nanobody o referencia	Construcción	CI <sub>50</sub> (nM) de hIL-17A	E <sub>máx</sub> (%)	CI <sub>50</sub> (nM) de hIL-17F	E <sub>máx</sub> (%)
A-F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	0,38 $\pm$ 0,1	102 $\pm$ 1	4	87
F-A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	0,25	105	5,9	110
F-A	IL17MS0166	24G10-35GS-04G01-9GS-ALB8	0,83	105	7,35 $\pm$ 2	102 $\pm$ 3
X-X	IL17MS1003	13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	0,45 $\pm$ 0,03	101 $\pm$ 1	6,4 $\pm$ 5	101 $\pm$ 4
X-X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	0,47 $\pm$ 0,04	102 $\pm$ 3	6,45 $\pm$ 2	97,5 $\pm$ 1
F-X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	0,60 $\pm$ 0,1	102 $\pm$	8,05 $\pm$ 0,2	97 $\pm$ 5
F-X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	0,78 $\pm$ 0,1	103 $\pm$ 4	8,2 $\pm$ 0,6	96 $\pm$ 7
X-F	IL17MS2042	01A01-9GS-ALB8-9GS-24G10	0,28	101	6,6	111
F-X	IL17MS2081	07B11-35GS-01A01-9GS-ALB8	0,7	100	6,3	99
X-X	MSB0010606	13E02-LH-Fc	0,19 $\pm$ 0,1	100 $\pm$ 6	2,7 $\pm$ 2,9	96 $\pm$ 4
X-X	MSB0010619	SH-Fc-(GS)2-13E02	0,31 $\pm$ 0,3	102 $\pm$ 5	4,9 $\pm$ 3,5	98 $\pm$ 6
X-X	MSB0010618	SH-Fc-(GS)2-13B03	0,37 $\pm$ 0,3	100 $\pm$ 6	5,7 $\pm$ 3,2	94 $\pm$ 14
X-X	MSB0010493	13B03-SH-Fc	0,19 $\pm$ 0	100 $\pm$ 4	5,8 $\pm$ 0,3	105 $\pm$ 15
A	mAb02		0,59 $\pm$ 0,4	99 $\pm$ 2	ND	ND
F	B-F60 mAb		ND	ND	3,9 $\pm$ 3,12	93 $\pm$ 10

Tabla 18: Inhibición de la producción de la IL-6 inducida por IL-17A, IL-17F o IL-17A/F humanas en células de fibrosarcoma humano HT-1080 mediante Nanobodies anti-IL-17 de tipo salvaje formateados o compuestos de referencia en presencia de 100  $\mu$ M de HSA. Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE de N experimentos. N=2 o \*N = 1

Propiedad	Nanobody o referencia	Construcción	CI <sub>50</sub> (nM) hIL-17A	E <sub>máx</sub> (%)	CI <sub>50</sub> (nM) hIL-17F	E <sub>máx</sub> (%)	CI <sub>50</sub> (nM) hIL-17A/F	E <sub>máx</sub> (%)
A-F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	1,00 $\pm$ 0,6	97 $\pm$ 1	7,3 $\pm$ 1,3	89,5 $\pm$ 1	1,01 $\pm$ 0,1	83 $\pm$ 3
F-A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	0,85 $\pm$ 0,5	98 $\pm$ 0	14,8 $\pm$ 10,2	91,5 $\pm$ 5	0,34 $\pm$ 0,1	78 $\pm$ 3
F-A	IL17MS0166	24G10-35GS-04G01-9GS-ALB 8	1,95 $\pm$ 0,6	98 $\pm$ 1	8,5 $\pm$ 3,5	85,0 $\pm$ 8	1,47 $\pm$ 0,5	72 $\pm$ 15
X-X	IL17MS1003	13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	1,55 $\pm$ 1,2	96 $\pm$ 1	10,8 $\pm$ 3,2	86,5 $\pm$ 6	0,53 $\pm$ 0,4	78 $\pm$ 8
X-X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	1,00 $\pm$ 0,6	97 $\pm$ 0	14,8 $\pm$ 3,6	81 $\pm$ 3	0,43 $\pm$ 0,1	78 $\pm$ 6
F-X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	0,85 $\pm$ 0,4	97 $\pm$ 0	4,1 $\pm$ 3,1	91,5 $\pm$ 1	0,61 $\pm$ 0,4	72 $\pm$ 9
F-X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	0,90 $\pm$ 0,7	96 $\pm$ 6	8,3 $\pm$ 0,5	91,5 $\pm$ 8	0,44 $\pm$ 0,0	86 $\pm$ 2
X-F	IL17MS2042	01A01-9GS-ALB 8-9GS -24G10	*0,44	*100	*5,7	*93	0,57 $\pm$ 0,1	85 $\pm$ 4
F-X	IL17MS2081	07B11-35GS-01A01-9GS-ALB 8	1,05 $\pm$ 0,4	95 $\pm$ 6	5,2 $\pm$ 4,6	93,5 $\pm$ 8	0,72 $\pm$ 0,5	87 $\pm$ 8
X-X	MSB0010530	13B03-LH-Fc	0,95 $\pm$ 0,8	97,5 $\pm$ 1	15,6 $\pm$ 0,07	75 $\pm$ 4	ND	ND
X-X	MSB0010606	13E02-LH-Fc	0,85 $\pm$ 0,5	98,5 $\pm$ 2	15,3 $\pm$ 1,3	80,5 $\pm$ 2	ND	ND
A	mAb02		0,65 $\pm$ 0,2	96 $\pm$ 3	ND	ND	3,94 $\pm$ 5,4	74 $\pm$ 9
F	mAb B-F60		ND	ND	5,8 $\pm$ 2,6	84 $\pm$ 7	ND	ND

5

Ejemplo 19: Inhibición dual de Nanobodies anti-IL-17 de tipo salvaje purificados en células de HT-1080 estimuladas por combinaciones de la IL-17A e IL-17F humanas

10 Como siguiente paso, se investigó si los Nanobodies formateados podían inhibir la secreción de la IL-6 de una manera dependiente de la dosis, cuando las células de HT-1080 se estimulaban con una combinación de la IL-17A e IL-17F humanas. Las IL-17A e IL-17F se combinaron a diferentes concentraciones: 1) IL-17A 1 nM + IL-17F 15 nM, 2) IL-17A 5 nM e IL-17F 5 nM, 3) IL-17A 15 nM y 15 nM IL-17F. El conjunto ensayado de Nanobodies mostró una muy buena actividad inhibidora doble (Tabla 19).

Tabla 19: Valores de  $Cl_{50}$  de algunos de los Nanobodies anti-IL17 WT (de tipo salvaje) formateados en el bioensayo con HT-1080 usando combinaciones de IL-17A humana e IL-17F humana. Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE (desviación estándar) de N experimentos. N=2 o \*N=1. ND=no efectuado

Especificidad	Nanobody o referencia	Construcción	$Cl_{50}$ (nM) de hIL-17A (1 nM)	$Cl_{50}$ (nM) de hIL-17F (15 nM)	$Cl_{50}$ (nM) de IL-17A + IL-17F (1 + 15 nM)	$Cl_{50}$ (nM) de IL-17A + IL-17F (5 + 15 nM)	$Cl_{50}$ (nM) de IL-17A + IL-17F (15 + 15 nM)
A - F	IL17MS00 89	02A08-35GS- 16A04-9GS-A1.B8	0,38 $\pm$ 0,1	*4	*1,3	*3,11	*10,3
X - X	IL17MS10 13	13E02-35GS- 13E02-9GS-ALB8	0,47 $\pm$ 0,04	6,45 $\pm$ 2	*0,82	*1,64	*4,9
F - X	IL17MS20 22	16A04-9GS-ALB8- 9GS-13B03	0,60 $\pm$ 0,1	8,05 $\pm$ 0,2	*3,23	*2,77	*10,5
F - X	IL17MS20 24	16A04-9GS-A1.B8- 9GS-13E02	0,78 $\pm$ 0,1	8,2 $\pm$ 0,6	*3,76	*3,02	*11,2
A	mAb02		0,48 $\pm$ 0,2	ND	ND	ND	ND
A+F	mAb02+ mAb B-F60		ND	ND	*1,03	*1,23	*5,3
F	mAb B- F60		ND	2,5 $\pm$ 1,6	ND	ND	ND

**Tabla 20: Valores de  $Cl_{50}$  de Nanobodies anti-IL17 formateados en el bioensayo con HT-1080 usando IL-17A o IL-17F de monos Cynomolgus. Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE (desviación estándar) de N (1 a 5) experimentos. NI = sin inhibición**

Especificidad	ID de Nanobody	Construcción	$Cl_{50}$ (nM) de IL17A de Cyno	$E_{m\acute{a}x}$ (%)	$Cl_{50}$ (nM) de IL17F de Cyno	$E_{m\acute{a}x}$ (%)
A - F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	0,52	100	ND	ND
X - X	IL17MS1003	13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	0,86	102	3,8 $\pm$ 4,3	98 $\pm$ 16
X - X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	0,88	102	NI	NI
F - X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	0,76	101	3,6 $\pm$ 0,4	93 $\pm$ 21
F - X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13F02	1,02	100	4,5 $\pm$ 4,9	94 $\pm$ 20
X - X	MSB0010606	13E02-LH-Fc	0,19 $\pm$ 0,09	101 $\pm$ 7	NI	NI
X - X	MSB0010619	SH-Fc-(GS)2-13E02	0,29 $\pm$ 0,09	100 $\pm$ 6	8,3 $\pm$ 6	87 $\pm$ 21
X - X	MSB0010618	SH-Fc-(GS)2-13B03	0,37 $\pm$ 0,21	98 $\pm$ 4	5,0 $\pm$ 4	103 $\pm$ 16
X - X	MSB0010493	13B03VIII-SII-Fc	0,21	106	3,8	111

Ejemplo 20: Actividad de bloqueo de Nanobodies anti-IL-17 de tipo salvaje formateados purificados en ensayos basados en células usando IL-17A e IL-17F de mono Cynomolgus

5 Se investigó la inhibición dependiente de la dosis de la secreción de IL-6 inducida por IL-17A (1 nM) e IL-17F (15 nM) de mono Cynomolgus mediante células de HT-1080. Como los Nanobodies monovalentes todos mostraron la misma potencia frente a las IL-17A e IL-17F humanas y de mono Cynomolgus, se esperaba que los Nanobodies multivalentes y Fc fueran también la misma potencia. Este fue realmente el caso de los Nanobodies ensayados (Tabla 20), excepto para IL17MS1013 (13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8) y MSB0010606 (13E02-LH-Fc) que no mostraron inhibición de Cynomolgus IL-17F.

10 Ejemplo 21: Unión a seroalbúmina humana de Nanobodies anti-IL-17 de tipo salvaje formateados que transportan ALB8 HLE

15 Para los catorce Nanobodies anti-IL-17 de tipo salvaje formateados que transportan el ALB8 HLE, se determinaron las velocidades de desactivación para la unión a seroalbúmina humana mediante resonancia de plasmones superficiales, usando Biacore (Tabla 21). Todos los Nanobodies muestran velocidades de desactivación similares que varían desde 5,4E-03 a 6,6E-03 s<sup>-1</sup>. Esta es ligeramente mayor que la velocidad de desactivación para ALB8 por separado (1,65E-03 s<sup>-1</sup>), que se observa normalmente cuando ALB8 está fusionado con otros bloques de construcción de Nanobody, por ello, estas velocidades de desactivación son aceptables.

Tabla 21: Afinidades para HSA de Nanobodies ALB8 HLE anti-IL-17 en comparación con la afinidad de ALB8 solo

Especificidad	ID del Nanobody	Construcción	K <sub>off</sub> (s <sup>-1</sup> )
A-F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	6,60E-03
A-F	IL17MS0110	04G01-35GS-16A04-9GS-ALB8	6,10E-03
F-A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	5,80E-03
F-A	IL17MS0154	16A04-35GS-04G01-9GS-ALB8	5,70E-03
F-A	IL17MS0166	24G10-35GS-04G01-9GS-ALB8	5,90E-03
X-X	IL17MS1003	13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	5,80E-03
X-X	IL17MS1005	13E02-9GS-ALB8-9GS-13E02	5,80E-03
X-X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	6,40E-03
F-X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	5,40E-03
F-X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	5,70E-03
X-F	IL17MS2042	01A01-9GS-ALB8-9GS-24G10	6,30E-03
F-X	IL17MS2081	07B11-35GS-01A01-9GS-ALB8	6,60E-03
X-F	IL17MS2117	13B03-35GS-16A04-9GS-ALB8	6,00E-03
X-F	IL17MS2131	13E02-35GS-16A04-9GS-ALB8	6,20E-03

Ejemplo 22: Determinación de afinidad de los Nanobodies anti-IL17 de tipo salvaje formateados utilizando la tecnología KinExA

5 La afinidad de un conjunto limitado de Nanobodies formateados se determinó utilizando el KinExA. Como se muestra en la Tabla 22, hay un efecto de avidéz definido que se puede medir al formatear los Nanobodies, este efecto es particularmente evidente en IL-17F, por ejemplo, para el Nanobody 13E02 X-X de reactividad cruzada formateado como 13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8 o como una fusión de Fc, para el Nanobody 13B03 X-X con reactividad cruzada formateada como fusión y para ambos Nanobodies F-X formateados como 16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03 y 16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02. Como se esperaba, no se observa efecto de avidéz para las construcciones A-F, pero la avidéz no es necesaria ya que los bloques de construcción ya tienen una gran afinidad. Para las construcciones de fusión de Fc, el 13B03-Fc con la bisagra larga parece dar un efecto de mayor avidéz que 13B03-Fc con la bisagra corta.

Tabla 22: Afinidades para la unión de la IL-17A e IL17-F humanas de algunos de los Nanobodies anti-IL-17 de tipo salvaje formateados monovalentes y compuestos de referencia como se determina en KinExA.

Especificidad	ID de Nanobody	Construcción	Conc. de Nanobody (pM)	Kd (pM) de la IL-17A-6HIS	Kd (pM) de IL-17F-6HIS
A		04G01	600	13,4	
A		04B09	600	20,7	
X		01A01	200	1,3	
X		13B03	500	22,5	4.910,0
X		13E02	500	35,9	3.625,0
F		16A04	100		19,4
F		07B11	600		12,8
X-X		13B03-SH-Fc	300	0,2	132,3
X-X		13B03-LH-Fc	50	2,0	20,0
X-X		13B03-LH-Fc	10	0,5	22,3
X-X		SH-(GS)2-Fc-13B03	100		144,8
X-X		SH-(GS)2-Fc-13B03	10	0,1	
X-X		13E02-SH-Fc	100	9,0	155,5
X-X		13E02-SH-Fc	30	3,6	
X-X		13E02-LH-Fc	600		2.040,0
X-X		SH-(GS)2-Fc-13E02	100		11,8
X-X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	300	0,3	230,0
A-F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	50	7,0	
A-F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB9	100		17,9
A-F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB9	300		156,4
F-A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	50	5,0	
F-A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	100		10,5
F-X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	50	4,2	4,6

Especificidad	ID de Nanobody	Construcción	Conc. de Nanobody (pM)	Kd (pM) de la IL-17A-6HIS	Kd (pM) de IL-17F-6HIS
F-X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	50	4,6	1,7
A		mAb02 Fab	200	362,8	
A		mAb02 IgG	500	112,2	
A		mAb02 IgG	100	255,6	
F		B-E52 mAB	600		643,0

## Ejemplo 23: Optimización de secuencia

Se tomaron Nanobodies IL17MS04G01 (A) (SEC ID N°: 635), IL17MS16A04 (F) (SEC ID N°: 648), IL17MS13E02 (X) (SEC ID N°: 664) e IL17MS13B03 (X) (SEC ID N°: 662) además para la humanización y la optimización de las secuencias. Como tal, aún es posible hacer los formatos A-F/F-A, X-F/F-X y X-X. La humanización es un proceso en el que secuencias de Nanobody® de tipo salvaje parental son mutadas para producir secuencias de Nanobody® que son más idénticas a las secuencias de consenso de la línea germinal VH3-JH humana. La optimización de las secuencias implica reemplazar uno o más restos de aminoácidos específicos en la secuencia para mejorar una o más propiedades (deseadas) de los Nanobodies. Algunos ejemplos de dicha optimización de la secuencia se mencionan en la descripción adicional del presente documento y, por ejemplo, incluyen, sin limitación, sustituciones que mejoran la estabilidad a largo plazo o las propiedades en almacenamiento, sustituciones que aumentan los niveles de expresión en una célula anfitriona u organismo anfitrión deseado, y/o sustituciones que eliminan o reducen una modificación o modificaciones postraduccionales (no deseadas) (como la glucosilación o la fosforilación), de nuevo dependiendo de la célula anfitriona u organismo anfitrión deseado. Los aminoácidos específicos, con la excepción de los llamados restos distintivos, en las FR que difieren entre el Nanobody® y el consenso de la línea germinal VH3-JH humana son alterados por la contraparte humana de tal manera que la estructura de la proteína, la actividad y la estabilidad se mantengan intactas. La secuencia de aminoácidos Nanobody® parental de tipo salvaje se alinea también con la secuencia de aminoácidos del Nanobody® de la línea germinal IGHV de llama (identificado como el mejor resultado de un análisis BlastP del Nanobody® contra las líneas germinales IGHV de llama), y en ciertos casos mutaciones hacia línea germinal de llama se introducen para aumentar la estabilidad del Nanobody, que se define como camelización.

Por ejemplo y sin limitación, cuando se investigaron la humanización y la optimización de las secuencias de IL17MS04G01, se encontraron 8 restos de aminoácidos en IL17MS04G01 que pueden ser sustituidos para fines de humanización/camelización y se encontró 1 posible resto de aminoácido que podría ser sustituido para la mejora de la estabilidad química. En el proceso de optimización de secuencia de IL17MS04G01, se construyeron 12 versiones de IL17MS04G01 (una variante básica y 11 variantes adicionales). La variante básica (IL17MS3010) contiene 5 sustituciones: A14P, A74S, E81Q, K83R y Q108L. Además de estos cambios, las sustituciones E1D, Q18L, T23A y A84P se introdujeron e investigaron en variantes adicionales. Se ensamblaron a partir de oligonucleótidos usando un procedimiento de extensión de superposición de PCR. Las construcciones se expresaron en *E. coli* y se purificaron mediante IMAC y desalinización.

Se evaluaron un número seleccionado de variantes para determinar su capacidad de unión a hIL-17 mediante resonancia de plasmones superficiales y su actividad neutralizante en Alphascreen. También se probó la estabilidad térmica de las variantes en DSC o en un ensayo de cambio térmico usando Lightcycler (Roche). En este ensayo, las variantes de Nanobodies se incuban a diferentes pH en presencia de sypro naranja y se aplica un gradiente de temperatura. Cuando los Nanobodies comienzan a desnaturalizarse, sypro naranja se une y la fluorescencia medida aumenta repentinamente, ya que tal temperatura de fusión puede determinarse para un determinado pH. El análisis se realizó en dos rondas, en una primera ronda se evaluaron mutaciones individuales y mutaciones combinadas sobre las variantes básicas, y se basó en estos resultados, se realizaron dos variantes finales donde se estudió la influencia de la mutación E1D. Esta mutación se introduce para evitar la posible formación de piroglutamato. Los resultados se resumen en las Tablas 23 y 24.

En las Tablas 24, 26, 28, 30, 33 y 34:

- "Cl<sub>50</sub> de la hIL-17A del ensayo basado en células" y "Cl<sub>50</sub> hIL17A", respectivamente, se refieren al ensayo basado en células usando la hIL-17A como se describe en el Ejemplo 9;
- "Cl<sub>50</sub> de la hIL-17F del ensayo basado en células" e "Cl<sub>50</sub> hIL17F", respectivamente, se refieren al ensayo basado en células usando hIL-17F como se describe en el Ejemplo 9;
- "Cl<sub>50</sub> de la hIL-17A/F del ensayo basado en células" e "Cl<sub>50</sub> hIL17A/F", respectivamente, se refieren al

ensayo basado en células usando hIL-17A/F como se describe en el Ejemplo 9.

Tabla 23: Resultados del análisis de primera ronda de variantes de optimización de la secuencia de IL17MS04G01

ID	Mutación o mutaciones	Media de $CI_{50}$ IL-17A-IL-17RA AlphaScreen (pM)	$k_{off}$ de hIL-17A ( $s^{-1}$ )	$k_{off}$ de IL-17A/F ( $s^{-1}$ )	$T_f$ (°C) a pH 7 TSA	$T_f$ (°C) DSC
IL17MS04G01	WT (tipo salvaje)	93	1,80- 1,16E-04	2,30- 1,70E-04	73,13-75	74,5
IL17MS3010 básica	A14P, A74S, E81Q, K83R, Q108L	184	1,30E-04	2,17E-04	74,79	74,4
IL17MS3011	básica + Q18L	139	1,32E-04	2,23E-04	77,28	
IL17MS3012	básica + T23A	101	1,37E-04	2,28E-04	71,47	69,5
IL17MS3013	básica + A84P	81	1,16E-04	1,85E-04	78,11	76,3
IL17MS3015	básica + Q18L, A84P	171				79,8
IL17MS3016	básica + T23A, A84P	177				72,7
IL17MS3017	básica + Q18L, T23A, A84P	163	1,44E-04	2,42E-04	76,45	76,1

Tabla 24: Resultados del análisis de segunda ronda de variantes de optimización de secuencia de IL17MS04G01

ID	Mutaciones	Ci50 media de IL-17A-IL-17RA AlphaScreen (pM)	Ci50 de hIL-17A en el ensayo basado en células (pM)	Ci50 de hIL-17A/F en el ensayo basado en células (pM)	Ci50 de hIL-17A-IL-17RA en ELISA competitivo (pM)	k <sub>off</sub> de hIL-17A (s <sup>-1</sup> )	k <sub>off</sub> de IL-17A de cyto (s <sup>-1</sup> )	k <sub>off</sub> de IL-17A/F (s <sup>-1</sup> )	Tr a pH 7 (°C) TSA	Tr (°C) DSC
IL17MS04G01	WT	93	710	7.550	122	1,16E-04	3,2E-04	1,70-2,30 E-04	73 - 75	74,5
IL17M83060	básica + EID, Q18L, Δ84P	81	930	5.500	181	1,50E-04	1,54E-04	2,09E-04	81	81,6
IL17M83061	básica + EID, Q18L, T23A, A84P	27	940	8.150		1,46E-04	1,81E-04	1,95E-04	76,5	77,6

En los ensayos de bloqueo de receptores, se encontró que todas las variaciones son bien toleradas sin cambios significativos en la potencia (diferencia máxima de 2 pliegues en comparación con el tipo salvaje). Además, los datos de velocidad de desactivación están en el mismo intervalo que el tipo salvaje. Q18L y A84P tienen un efecto positivo sobre la  $T_f$ . Sin embargo, T23A tiene un efecto negativo sobre  $T_f$  y, por lo tanto, se omitió de la variante final.

- 5 De los análisis de segunda ronda (Tabla 24) se puede concluir que la mutación E1D no tiene influencia sobre la  $T_f$  o la potencia. La  $T_f$  de IL17MS3060 es 7 °C mayor que la del WT, la  $T_f$  de IL17MS3061 es solo 2,5 °C mayor que la del WT, y por lo tanto IL17MS3060/3015 se convirtió en la variante final, su potencia en el ensayo de bloqueo del receptor es comparable al tipo salvaje (WT) y también en el ensayo de HT-1080 basado en células sobre las potencias de hIL-17A y hIL-17A/F están en el mismo intervalo del WT. Las velocidades de desactivación para IL17MS3060 en IL-17A humana, IL-17A/F humana y IL-17A de cyno son similares a la velocidad de desactivación de la WT. El % de identidad de entramado en las regiones de entramado para IL17MS3060 es 88,8 % y para IL17MS3015 es 89,9 %, basado en la definición de AbM (véase Antibody Engineering, Vol. 2 por Kontermann & Dübel (Eds), Springer Verlag Heidelberg Berlin, 2010).
- 10

Tabla 25. Resultados de análisis de variantes de la optimización en la secuencia de IL-17MS13B03 seleccionadas de un cribado de biblioteca, A-RA = hIL17A - IL17RA AlphaScreen; F-RC = hIL-17-IL-17RC AlphaScreen

ID	Mutaciones (básica=A14P, A74S, K83R, Q108L)	C <sub>160</sub> Diferencia de veces de A-RA comparado con el WT	C <sub>160</sub> Diferencia de veces de F-RC comparado con el WT	k <sub>off</sub> (s <sup>-1</sup> ) de IL17A	k <sub>off</sub> (s <sup>-1</sup> ) de IL-17F	k <sub>off</sub> IL17A/F (s <sup>-1</sup> )	T <sub>r</sub> a pH 7 (°C)
IL17MS13B03	WT (tipo salvaje)	1,0	1	1,31-E-2,08E-04	7,92E-03	6,21-E-05 - 1,25E-04	80
IL17MS3044	básica + S11L			2,12E-04	7,76E-03	2,53E-04	79
IL17MS3045	básica + T40A			2,70E-04	7,94E-03	6,16E-04	83
IL17MS3046	básica + N61A			2,81E-04	8,48E-03	5,15E-04	81
IL17MS3048	básica + D82aN			2,95E-04	8,74E-03	6,65E-04	81,5
IL17MS3050	básica + D16G			2,67E-04	8,55E-03	5,75E-04	82
IL17MS3051	N29F	1,4	0,4	2,05E-04	2,16E-03	3,96E-04	75
IL17MS3052	N29S	0,9	0,5	2,89E-04	4,39E-03	5,18E-04	78
IL17MS3053	S30T	1,3	1,2	2,58E-04	9,82E-03	5,20E-04	78
IL17MS3043	básica + D16G, D79Y			2,76E-04	8,11E-03	5,85E-04	91
IL17MS3049	básica + T40A, D79Y			1,50E-04	7,57E-03	2,48E-04	91
IL17MS3047	básica + S11L, D16G, T40A, N61A, D79Y, D82aN	1,1	0,7	2,52E-04	3,48E-03	5,38E-04	94,5

De forma similar y sin limitación, cuando se investigaron la humanización y la optimización de secuencia de IL17MS13B03 (SEC ID NO 662), se descubrió que los restos de 10 aminoácidos en IL17MS13B03 pueden sustituirse con fines de humanización. En este caso, se realizó la variante básica, que contiene las mutaciones A14P, A74S, K83R y Q108L. Después se construyó una minibiblioteca del mutante básico con  $2^5 * 3 = 96$  permutaciones en las posiciones 11, 16, 40, 61, 79 y 82aN. Se construyeron dos bibliotecas adicionales para aleatorizar la posición 29 y 30 para eliminar el sitio N29S30 de desamidación.

Las bibliotecas se transformaron en TG1 y las colonias individuales se recogieron y cultivaron en placas de 96 pocillos. Los extractos periplásmicos se prepararon, secuenciaron y cribaron para las velocidades de desactivación. Las mutaciones no tienen una gran influencia en las velocidades de desactivación. Se purificó una selección de construcciones para verificar la potencia en Alphascreen y determinar la  $T_f$ . Los resultados se resumen en la Tabla 25.

Se confirmó que la mayoría de los mutantes investigados no tienen una influencia importante sobre la potencia o sobre las velocidades de desactivación de 13B03, solo la mutación de N29S y N29F parece mejorar la potencia para IL-17F humano. Como N29F causa un descenso en la  $T_f$ , se eligió N29S para elaborar más.

Todas las demás mutaciones muestran un ligero aumento en  $T_f$  y la mutación D79Y incluso provoca un aumento de la  $T_f$  de 11 °C. Se produjeron variantes de segunda ronda donde se incluyeron todas las mutaciones de humanización y la mutación N29S. También se evaluó el efecto de la mutación E1D, para evitar la formación de piroglutamato al 20 % en la posición E1. Además, se incluyó la mutación F34M. La evaluación se produjo midiendo la potencia del bloqueo del receptor en ensayos competitivos basados en proteínas y ensayos basados en células, determinación de velocidad de desactivación y  $T_f$  y se presenta en la Tabla 26. Se observó un gran aumento en la  $T_f$  para las nuevas variantes, en comparación con la de WT. La potencia de las variantes para el bloqueo de IL17A es comparable con la de WT, sin embargo, las potencias de las variantes para IL-17F han mejorado significativamente. La variante final llegó a ser IL17MS3067 e IL17MS3068 (que contiene la mutación E1D en caso de que el Nanobody esté ubicado N-terminalmente en la construcción multivalente). El % de identidad de entramado en las regiones de entramado para IL17MS3067 es 88,8 % y para IL17MS3068 es 89,9 %, basado en la definición de AbM.

Además, y de nuevo sin limitación, cuando se investigaron la humanización y la optimización en la secuencia de IL17MS13E02, se encontró que 8 restos de aminoácidos en IL17MS13E02 pueden ser sustituidos con fines de humanización/camelización. En el proceso de optimización de secuencia de primera ronda de IL17M13E02, se construyeron 16 versiones de IL17MS13E02 (una variante básica y 15 variantes adicionales). La variante básica (IL17MS3018) contiene 4 sustituciones: A14P, A74S, K83R y Q108L. Además de estos cambios, las sustituciones L37F, K71R, G75K e I76N se introdujeron e investigaron en variantes adicionales. Se formaron a partir de oligonucleótidos usando un procedimiento de extensión de superposición de PCR. Una selección de las construcciones se expresó en *E. coli* y se purificó por IMAC y se desalinizó para análisis posterior.

Con el fin de eliminar los sitios de PTM, se construyeron cuatro bibliotecas para aleatorizar la posición M34, M78, D100c y S100D. Las bibliotecas se transformaron en TG1 y se recogieron y cultivaron colonias individuales en placas de 96 pocillos. Se prepararon, secuenciaron y cribaron extractos periplásmicos para velocidades de desactivación. Basado en los resultados, se escogieron los siguientes mutantes para una posterior investigación como proteína purificada: M34L, M34V, M78L, M78V, S100dT y S100dA. Los resultados se resumen en la Tabla 27.

Tabla 26: Resultados del análisis de segunda ronda de variantes de optimización de secuencia de IL17MS13B03; A-RA = hIL-17A-IL-17RA AlphaScreen; F-RC = hIL-17F-IL-17RC AlphaScreen

ID	Mutaciones (básica=A14P, A74S, K83R, Q108L)	Ci <sub>50</sub> Diferencia de veces de A-RA comparado con el WT	Ci <sub>50</sub> Diferencia de veces de F-RC comparado con el WT	Ci <sub>50</sub> de ELISA competitivo de A- RA	Ci <sub>50</sub> de ELISA competitivo de F- RC	Ci <sub>50</sub> de hIL17A en ensayo basado en células (nM)	Ci <sub>50</sub> de hIL17F en ensayo basado en células (nM)	Ci <sub>50</sub> de hIL17F de Cyno en ensayo basado en células (nM)	Ci <sub>50</sub> de hIL17A/F en ensayo basado en células (nM)	K <sub>on</sub> de hIL17A (s <sup>-1</sup> )	K <sub>on</sub> de hIL17A de Cyno (s <sup>-1</sup> )	K <sub>on</sub> de hIL17F (s <sup>-1</sup> )	K <sub>on</sub> de hIL17F de Cyno (s <sup>-1</sup> )	K <sub>on</sub> de hIL17A/F (s <sup>-1</sup> )	T <sub>r</sub> a pH 7 (°C)	T <sub>r</sub> DSC (°C)
IL17M S 13B03	WT	1,0	1,0	131	7.042	1,34	35	29 +/- 15	4,32	1,31- 2,08 E-04	1,14E -04	7,92E -03	4,69E -03	6,21E- 05-1, 25E- 04	80	81
IL17M S3066	básica + E1D, S11L, D16G, N29S, T40A, N61D, D79Y, D82aN	0,7	0,3												96	
IL17M S3068	básica + S11L, D16G, N29S,	1,2	0,2												99	100



**Tabla 27: Resultados del análisis de variantes de la optimización de secuencia de IL17MS13E02; A-RA = hIL-17A-IL-17RA AlphaScreen; F-RC = hIL-17F-IL-17RC AlphaScreen**

ID	Mutaciones (básica=A14P, A74S, K83R, Q108L)	Cl <sub>50</sub> Diferencia de veces de A-RA comparado con el WT	Cl <sub>50</sub> Diferencia de veces de F-RC comparado con el WT	K <sub>off</sub> de hIL-17A (s <sup>-1</sup> )	K <sub>off</sub> de hIL-17F (s <sup>-1</sup> )	k <sub>off</sub> de IL-17A/F Biacore (s <sup>-1</sup> )	Tf a pH 7 (°C)
IL17MS13E02	WT (tipo salvaje)	1	1	1,14E-04	2,23E-03	3,97E-05	66
IL17MS3018 básica	A14P, A74S, K83R, Q108L	1,13	0,8	9,26E-05	2,67E-03	1,38E-05	67
IL17MS3019	básica + L37F	3,72	4,6	7,45E-04	3,49E-02	3,10E-04	74,39
IL17MS3020	básica + K71R	1,24	1,3	2,84E-05	1,47E-03	<1E-06*	67,34
IL17MS3021	básica + G75K	2,75	0,9	2,16E-04	4,32E-03	6,43E-05	64,02
IL17MS3022	básica + I76N	1,17	0,9	6,41E-05	2,40E-03	9,89E-06	70,24
IL17MS3027	básica + K71R, I76N	1,23	0,6		1,30E-03		70,6
IL17MS3032	básica + K71R, G75K, I76N	1,42	0,5		8,30E-04		72,7
IL17MS3034	M34L	1,68	2,7	1,16E-04	5,96E-03	4,02E-05	63,93
IL17MS3038	M34V		3,2	2,25E-04	1,01E-02	6,82E-05	62
IL17MS3035	M78L	2	1,22	7,59E-05	4,31E-03	3,65E-05	66,47
IL17MS3039	M78V		1,25	2,10E-04	5,15E-03	4,03E-05	66,5
IL17MS3036	S100dT	2,06	2,2	1,32E-04	4,40E-03	4,31E-05	67,71
IL17MS3037	S100dA	1,61	1	1,16E-04	3,67E-03	4,67E-05	68,54

Tabla 28: Resultados del análisis de segunda ronda de las variantes de optimización de secuencia de IL17MS13E02; A-RA = hIL-17A-IL-17RA AlphaScreen; F-RC = hIL-17F-IL-17RC AlphaScreen

ID	Mutaciones (básica=A14P, A74S, K83R, Q108L)	Cls <sub>50</sub> Diferencia de veces de A-RA comparado con el WT	Cls <sub>50</sub> Diferencia de veces de F-RC comparado con el WT	Cls <sub>50</sub> de hIL-17A en ensayo basado en células (nM)	Cls <sub>50</sub> de hIL-17F en ensayo basado en células (nM)	Cls <sub>50</sub> de hIL-17F cyto en ensayo basado en células (nM)	Cls <sub>50</sub> de hIL-17A/F cyto en ensayo basado en células (nM)	K <sub>off</sub> de hIL17A (s <sup>-1</sup> )	K <sub>off</sub> de hIL17A cyto (s <sup>-1</sup> )	K <sub>off</sub> de hIL17F (s <sup>-1</sup> )	K <sub>off</sub> de hIL17F cyto Biacore (s <sup>-1</sup> )	K <sub>off</sub> de hIL17A/F Biacore (s <sup>-1</sup> )	Tf a pH 7 (°C)	Tf DSC pH 8,8
IL17MS13 F02	WT	1	1	1,73	44 +/- 22	35 +/-1	1,99	1,14E- 04	1,03E- 04	2,23E- 03	4,60E- 02	3,97E- 05	66,09	70
IL17MS30 69	básica + K71R, G75K, I76N, M78L, S100dA	0,15											75,62	78
IL17MS30 70	básica + EID, K71R, G75K, I76N, M78L, S100dA	0,15	0,58	0,74	18 +/- 10	34 +/- 33	1,63	6,34E- 05	5,85E- 05	1,12E- 03	1,62E- 02	7,82E- 05	75,62	
IL17MS30 71	básica + M34L, K71R, G75K, I76N, M78L, S100dA	0,3											73,55	
IL17MS30 72	básica + EID, M34L, K71R, G75K, I76N, M78L, S100dA	0,3	0,59	0,77	27 +/- 15	25,2 +/- 23	3,5						73,55	

La mutación L37F muestra un descenso de la potencia en IL-17A-RA e IL-17F-RC Alphascreen y también se ve afectada la velocidad de desactivación en IL-17F. En consecuencia, la mutación no se incluyó en la variante final. Las otras mutaciones de humanización K71R, G75K e I76N no tienen una influencia importante en la potencia o en la velocidad de desactivación y se incluyeron en la variante final. La mutación de M34 en V o L disminuye la potencia de 13E02.

Se realizaron cuatro variantes de segunda ronda de IL17MS3032 que contenía M78L y S100dA. Las mutaciones M34L y E1D fueron al azar. Los resultados del análisis de estas variantes se representan en la Tabla 28. La mutación E1D no tiene efecto sobre la  $T_f$  ni sobre la potencia. La  $T_f$  de todas las variantes aumenta con respecto al WT (aproximadamente 9,5 °C o 7,5 °C). La potencia de las variantes mejoró en comparación con la de WT, con la variante IL17MS3070, que no contiene la mutación M34L, que es la mejor. Por lo tanto, la mutación M34L no se incluyó en las variantes finales, que llegaron a ser IL17MS3069 e IL17MS3070 (que contiene la mutación E1D en caso de que el Nanobody esté ubicado N-terminalmente en la construcción multivalente). El % de identidad de entramado en las regiones de entramado para IL17MS3069 es 92,1 % y para IL17MS3070 es 91 %, basado en la definición de AbM.

De forma similar, y de nuevo sin limitación, cuando se investigaron la humanización y la optimización de secuencia de IL17MS16A04, se descubrió que 10 restos de aminoácidos en IL17MS16A04 pueden ser sustituidos con fines de humanización/camelización. En este caso, se realizó la variante básica, que contiene las mutaciones A14P, K83R y Q108L. Luego se construyó una minibiblioteca del mutante básico con  $2^7 = 128$  permutaciones en las posiciones 48, 61, 63, 65, 74, 82a y 84. Se construyeron dos bibliotecas adicionales para aleatorizar la posición 55 y 56 para eliminar el sitio de isomerización D55S56. Las bibliotecas se transformaron en TG1 y las colonias individuales se recogieron y cultivaron en placas de 96 pocillos. Los extractos periplásmicos se prepararon, secuenciaron y cribaron para las velocidades de desactivación. Se observa un descenso en la velocidad de desactivación al introducir la mutación V61D y/o E63V. Estas mutaciones no se incluirán en variantes sucesivas. Para las bibliotecas PTM se decidió investigar más a fondo las mutaciones D55G, D55E y S56T. En primera instancia, se purificaron algunos mutantes, principalmente para analizar la  $T_f$ , los resultados se resumen en la Tabla 29.

Tabla 29: Resultados del análisis de las variantes de optimización de secuencia de IL17MS16A04

ID	Mutación o mutaciones (básica = A14P, K83R, Q108 L)	CI <sub>50</sub> Diferencia de veces de IL-17F-IL-17RC Alphascreen frente a WT	k <sub>off</sub> de hIL-17F (s <sup>-1</sup> )	k <sub>off</sub> de IL-17A/F (s <sup>-1</sup> )	T <sub>f</sub> a pH 7 (°C)	T <sub>f</sub> (°C) DSC
IL17MS16A04	WT (tipo salvaje)	1,0	4,05E-04	2,40E-03	69,44	69
IL17MS3040	D55G	9,6	1,48E-03	8,78E-03	64,87	
IL17MS3041	D55E	2,2	6,06E-04	4,27E-03	66,53	
IL17MS3042	S56T	8,6	1,21E-03	5,00E-03	70,68	
IL17MS3055	básica + D65G, S82aN		4,93E-04	3,32E-03	68,6	
IL17MS3054	básica + G74S, A84P		4,59E-04	3,08E-03	72,34	75,5
IL17MS3056	básica + I48V, G74S		5,14E-04	2,88E-03	63,62	

5 Sin limitación a un mecanismo, hipótesis o explicación específicas, basados en los datos se asumió que D55E es la mejor mutación con respecto a la afinidad, pero produce un pequeño descenso en la  $T_f$ . La D55E es una mutación conservativa, que se aplicó posteriormente. La D55G no es un buen candidato de razonable potencia pero da una gran caída de la  $T_f$  y fue eliminado. S56T es la mejor mutación con respecto a la  $T_f$ , pero es de potencia razonable menos buena.

10 Además, y de nuevo sin limitación, a un mecanismo, hipótesis o explicación específicas, basados en los datos se observó que IL17MS3056 produce un descenso en  $T_f$ , que no se ve en IL17MS3054 (que tiene la mutación G74S en común con IL17MS3056). Dado que la mutación A84P normalmente aumenta la estabilidad, el descenso en  $T_f$  es probablemente causada por I48V. Esto se examinó posteriormente. En una segunda ronda, se realizaron y analizaron cinco variantes con mutaciones fijas (básicas + D65G, G74S, S82aN y A84P) y mutaciones al azar (E1D, I48V, D55E, S56T), cuyos resultados se presentan en la Tabla 30.

15 El análisis de las variantes de segunda ronda confirmó que la mutación I48V causó un descenso en las  $T_f$ , y también influye negativamente en la potencia. Por ello, esta mutación se omitió en la variante final. La mutación E1D no influye en la potencia o  $T_f$ . Aunque la potencia de todas las variantes disminuyó en comparación con WT, se consideró que IL17MS3063 daba los mejores resultados con respecto a la potencia en un formato monovalente. Esto no se observa en los ensayos basados en células, pero este ensayo es menos sensible que el Alphascreen. La  $T_f$  de IL17MS3063 es ligeramente mayor que la del WT. Por tanto, se seleccionaron IL17MS3063 (si es N-terminal), o un bloque de construcción basado en el mismo sin la mutación E1D (si no es N-terminal en la construcción multivalente), como las secuencias de aminoácidos preferidas de la invención para una investigación posterior. El %  
20 de identidad en las regiones de entramado para IL17MS3063 es del 86,5 % y para IL17MS3063 sin la mutación E1D es del 87,6 %, basado en la definición de AbM.

Tabla 30: Resultados del análisis de segunda ronda de las variantes de optimización de secuencia de IL17MS16A04

ID	Mutaciones (básica=A14P, A74S, K83R, Q108L)	C <sub>150</sub> Diferencia de veces de IL-17F- IL-17RC AlphaScreen frente al WT	C <sub>150</sub> de hIL-17F en ensayo basado en células (nM)	C <sub>150</sub> de IL-17F de cyno en ensayo basado en células (nM)	C <sub>150</sub> de hIL-17A/ F en ensayo basado en células (nM)	k <sub>off</sub> de hIL17F de cyno (s <sup>-1</sup> )	k <sub>off</sub> de hIL17A/F (s <sup>-1</sup> )	T <sub>r</sub> a pH 7 (°C)	T <sub>r</sub> (°C) DSC
IL17MS 16A04	WT	1,0	28 +/-31	7,30 +/- 0,1	8,0	6,36E-04	2,39 - 2,50E-03	69,4	69,0
IL17MS3059	Básica + E1D, I48V, D55T, D65G, G74S, S82aN, A84P	6,7						66,9	
IL17MS3062	Básica + I48V, D55E, D65G, G74S, S82aN, A84P	7,4						67,7	
IL17MS3063	Básica + E1D, D55E, D65G, G74S, S82aN, A84P	3,7	14 +/-13	34,2 +/- 34	1,6	1,11E-03	2,65E-02	71,0	74,5
IL17MS3064	Básica + E1D, I48V, S56T, D65G, G74S, S82aN, A84P	30,3						68,9	
IL17MS3065	Básica + E1D, S56T, D65G, G74S, S82aN, A84P	12,7						73,1	

Ejemplo 24: Análisis del nivel de generación y expresión de los Nanobodies anti-IL-17 optimizados en la secuencia multivalente con ALB11 HLE

5 Las variantes optimizadas en la secuencia preferidas se reformatearon en todas las combinaciones posibles: A-F/F-A, X-F/F-X y X-X, con el ALB-HLE en el medio conectado con dos enlazadores 9GS. Como respaldo también se generaron dos formatos solo A (véase la Tabla 31). Las construcciones se produjeron en *Pichia pastoris* como proteínas sin etiqueta y se purificaron mediante cromatografía de afinidad de hiperCel MEP o proteína A, seguido de desalinización. Se realizó un cribado de número de copias y se estimaron rendimientos de expresión a partir de los clones con el número de copias más alto (véase la Tabla 31).

10 Tabla 31: Resultados del análisis de nivel de expresión con ALB11 HLE de Nanobodies anti-IL-17 multivalentes optimizados en la secuencia purificados

ID de Nanobody	Construcción	Rendimiento estimado del fermentador (g/l)
IL17MS3076	IL17MS3070-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	1,5
IL17MS3077	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3069	1,5
IL17MS3078	IL17MS3070-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3069	>1,5
IL17MS3079	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	1
IL17MS3080	IL17MS3060-9GS-ALB11	0,5
IL17MS3081	ALB11 (con E1D)-9GS-IL17MS3015	<<0,5
IL17MS3082	IL17MS3060-9GS-ALB11-9GS- IL17MS3063 (sin E1D)	<0,5
IL17MS3083	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3015	<0,5
IL17MS3084	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	1,5
IL17MS3085	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS- IL17MS3063 (sin E1D)	1
IL17MS3086	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3069	1,5
IL17MS3087	IL17MS3070-9GS-ALB11-9GS- IL17MS3063 (sin E1D)	1

Ejemplo 25: Análisis de la capacidad de bloqueo de los Nanobodies anti-IL-17 optimizados en la secuencia multivalentes con ALB11 HLE en un ELISA competitivo usando IL-17A o IL-17F humanas

Las potencias se verificaron en los ELISA competitivos IL-17A-IL-17RA e IL-17F-IL-17RC, como se describe en el Ejemplo 17. Los valores de  $CI_{50}$  se presentan en la Tabla 32.

- 5 Tabla 32: Resultados de la capacidad de bloqueo de los Nanobodies anti-IL17 optimizados en la secuencia, multivalentes purificados, con ALB11 HLE en ELISA competitivo; NI = sin inhibición, nd = no determinado

Especificidad	ID de Nanobody	Nanobody parental N-terminal	Nanobody medio	Nanobody parental C-terminal	$CI_{50}$ ELISA competitivo de la IL-17A-IL-17RA (pM)	$CI_{50}$ ELISA competitivo IL-17F-IL-17RC (pM)
X-X	IL17MS3076	13E02	ALB11	13B03	64	149
X-X	IL17MS3077	13B03	ALB11	13E02	62	153
X-X	IL17MS3078	13E02	ALB11	13E02	58	143
X-X	IL17MS3079	13B03	ALB11	13B03	56	184
A	IL17MS3080	04G01		ALB11	140	NI
A	IL17MS3081	ALB11		04G01	nd	nd
A-F	IL17MS3082	04G01	ALB11	16A04	43	100
F-A	IL17MS3083	16A04	ALB11	04G01	141	99
F-X	IL17MS3084	16A04	ALB11	13B03	29	16
X-F	IL17MS3085	13B03	ALB11	16A04	40	20
F-X	IL17MS3086	16A04	ALB11	13E02	54	13
X-F	IL17MS3087	13E02	ALB11	16A04	88	23
X	mAB03				50	17
A	mAB02				1.309	NI

- 10 Ejemplo 26: Actividad de bloqueo de Nanobodies anti-IL-17 optimizados en la secuencia multivalente purificados con ALB11 HLE en ensayo basado en células usando IL-17A, IL-17F e IL-17A/F humanas en presencia o ausencia de HSA

La inhibición dependiente de la dosis de la secreción de la IL-6 inducida por hIL-17A, hIL-17F, hIL-17A/F, cIL-17A y cIL-17F mediante células de HT-1080 se investigó para 5 Nanobodies anti-IL-17 optimizados en secuencia multivalentes purificados con ALB11 HLE en el bioensayo HT-1080 como en los Ejemplos 18 y 20.

- 15 Los resultados muestran que los 5 Nanobodies anti-IL-17 optimizados en la secuencia multivalentes purificados ensayados inhiben hIL-17A, hIL-17F, hIL-17A/F, cIL-17A y cIL-17F con potencias similares de subnanomolares a nanomolares de un solo dígito (Tabla 33). Las potencias y eficacias son similares o mejores que las observadas con los compuestos de referencia de mAb anti-IL-17A y anti-IL-17A/F. Además, la adición de 100  $\mu$ M de HSA a los cultivos no tuvo un impacto significativo sobre la potencia de los Nanobodies anti-IL-17 optimizados en la secuencia multivalentes purificados (Tabla 34 en comparación con la Tabla 33).

20

Tabla 33: Valores de  $Cl_{50}$  de Nanobodies anti-IL17 optimizados en secuencia formateados en el bioensayo con HT-1080 en ausencia de HSA. Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE de N (1 a 5) experimentos. N=2 o \*N=1.

Nanobody o control	Construcción	Ensayo celular de HT-1080 (1.500 células)									
		$Cl_{50}$ hIL17A <sup>(1)</sup> (nM)	$E_{max}$ (%)	$Cl_{50}$ hIL17F <sup>(2)</sup> (nM)	$E_{max}$ (%)	$Cl_{50}$ hIL17A/F <sup>(3)</sup> (nM)	$E_{max}$ (%)	$Cl_{50}$ IL-17A <sup>(4)</sup> de Cyno (nM)	$E_{max}$ (%)	$Cl_{50}$ IL-17F <sup>(5)</sup> de Cyno (nM)	$E_{max}$ (%)
IL17MS3079	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	0,35 $\pm$ 0,08	95 $\pm$ 2	5,4 $\pm$ 3	82 $\pm$ -3	0,59 $\pm$ 0,25	83 $\pm$ 26	0,35 $\pm$ 0,04	97 $\pm$ 1	4,5 $\pm$ 4	88 $\pm$ 20
IL17MS3084	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	0,44 $\pm$ 0,03	94 $\pm$ 1	5,5 $\pm$ 3	85 $\pm$ 6	1,66 $\pm$ 1,2	82 $\pm$ 23	0,37 $\pm$ 0,06	97 $\pm$ 2	5,0 $\pm$ 2	89 $\pm$ 16
IL17MS3085	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3063 (sin EID)	0,54 $\pm$ 0,16	94 $\pm$ 1	5,8 $\pm$ 3	87 $\pm$ 4	0,98 $\pm$ 0,5	83 $\pm$ 21	0,44 $\pm$ 0,04	95 $\pm$ 5	6,7 $\pm$ 1	90 $\pm$ 11
IL17MS3086	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3069	0,50 $\pm$ 0,13	95 $\pm$ 1	3,4 $\pm$ 1	84 $\pm$ 7	1,85 $\pm$ 0,7	87 $\pm$ -23	0,35 $\pm$ 0,08	96 $\pm$ 1	3,6 $\pm$ 3	94 $\pm$ 11

Tabla 33 (continuación):

Nanobody o control	Construcción	Ensayo celular de HT-1080 (1.500 células)									
		Cl <sub>50</sub> hIL17A <sup>1)</sup> (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	Cl <sub>50</sub> hIL17F <sup>2)</sup> (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	Cl <sub>50</sub> hIL17A/F <sup>3)</sup> (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	Cl <sub>50</sub> IL-17A <sup>4)</sup> de Cyno (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	Cl <sub>50</sub> IL-17F <sup>5)</sup> de Cyno (nM)	E <sub>máx</sub> (%)
IL17MS3087	IL17MS3070-9GS-A1B11-9GS-IL17MS3063 (sin E1D)	0,44 ± 0,01	94 ± 2	5,8 ± 1	84 ± 5	1,04 ± 0,2	87 ± 24	0,39 ± 0,04	97 ± 5	6,7 ± 2	95 ± 5
mAb03	mAb	0,89*	94	7,1 ± 0,5	88 ± 9	1,93*	102	2,8 ± 1,6	93 ± 1	6,3 ± 1	96 ± 18
mAb02	mAb	0,74*	90			0,95*	60				

1) concentración final del ligando 1 nM  
 2) concentración final del ligando 15 nM  
 3) concentración final del ligando 5 nM  
 4) concentración final del ligando 15 nM  
 5) concentración final del ligando 1 nM

Tabla 34: Valores de  $Cl_{50}$  de Nanobodies anti-IL-17 optimizados en secuencia formateados en el bioensayo con HT-1080 en presencia de HSA. Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE de N experimentos. N=2 o \*N=1.

Nanobody o control	Construcción	Ensayo celular de HT-1080 (1.500 células)									
		$Cl_{50}$ hIL17A (nM)	$E_{m\acute{a}x}$ (%)	$Cl_{50}$ hIL17F (nM)	$E_{m\acute{a}x}$ (%)	$Cl_{50}$ hIL17A/F (nM)	$E_{m\acute{a}x}$ (%)	$Cl_{50}$ IL17A de Cyno (nM)	$E_{m\acute{a}x}$ (%)	$Cl_{50}$ IL17F de Cyno (nM)	$E_{m\acute{a}x}$ (%)
IL17MS3079	IL17MS3067-9GS- ALB11-9GS- IL17MS3068	0,50 $\pm$ 0,03	91 $\pm$ 1	8,5 $\pm$ 1	87 $\pm$ 2	1,32 $\pm$ 0,3	95 $\pm$ 11	0,40*	100	4,0*	89
IL17MS3084	IL17MS3063-9GS- ALB11-9GS- IL17MS3068	0,55 $\pm$ 0,16	93 $\pm$ 0	5,6 $\pm$ 5	89 $\pm$ 3	1,4 $\pm$ 0,9	96 $\pm$ 18	0,30*	98	1,1*	97
IL17MS3085	IL17MS3067-9GS- ALB11-9GS- IL17MS3063 (sin EID)	0,73 $\pm$ 0,21	92 $\pm$ 2	6,6 $\pm$ 6	89 $\pm$ 4	1,58 $\pm$ 1,4	90 $\pm$ 9	0,33*	98	8,0*	80
IL17MS3086	IL17MS3063-9GS- ALB11-9GS- IL17MS3069	0,70 $\pm$ 0,20	93 $\pm$ 0	6,0 $\pm$ 4	91 $\pm$ 4	2,52 $\pm$ 0,09	94 $\pm$ 15	0,33*	98	1,2*	97

Tabla 34 (continuación):

		Ensayo celular de HT-1080 (1.500 células)									
Nanobody o control	Construcción	Cl <sub>50</sub> hIL17A (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	Cl <sub>50</sub> hIL17F (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	Cl <sub>50</sub> hIL17A/F (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	Cl <sub>50</sub> IL17A de Cyno (nM)	E <sub>máx</sub> (%)	Cl <sub>50</sub> IL17F de Cyno (nM)	E <sub>máx</sub> (%)
IL17MS3087	IL17MS3070-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3063 (sin EID)	0,57 ± 0,16	91 ± 4	6,3 ± 4	83 ± 9	1,54 ± 1,3	88 ± 16	0,35*	94	7,0*	70
mAb03	mAb	0,89*	90	8,3 ± 1	90 ± 6	1,67*	104	2,68*	90	1,9*	96
mAb02	mAb	1,42*	88			9,21*	72				

Ejemplo 27: Unión a seroalbúmina humana de Nanobodies anti-IL-17 optimizados en la secuencia formateados que transportan ALB11 HLE

Se determinaron las velocidades de desactivación para la unión a seroalbúmina humana de los 5 Nanobodies anti-IL-17 optimizados en la secuencia formateados que transportan ALB11 HLE, mediante resonancia de plasmones superficiales, usando Biacore (Tabla 35). Todos los Nanobodies muestran velocidades de desactivación similares que varían desde  $5,1E-03$  a  $4,4E-03$   $s^{-1}$ , comparable a la de los Nanobodies anti-IL-17 formateados de tipo salvaje.

Tabla 35: Afinidades para HSA de los Nanobodies formateados anti-IL-17 optimizados en la secuencia ALB11 HLE

Especificidad	ID de Nanobody	$k_{off}$ ( $s^{-1}$ )
X-X	IL17MS3079	4,40E-03
F-X	IL17MS3084	4,60E-03
X-F	IL17MS3085	4,60E-03
F-X	IL17MS3086	5,60E-03
X-F	IL17MS3087	5,10E-03

Ejemplo 28: Actividad de bloqueo de Nanobodies anti-IL-17 optimizados en la secuencia multivalentes purificados que transportan el ALB11 HLE *in vivo* en ratones administrados con IL-17A e IL-17F humanas recombinantes.

Aunque los Nanobodies anti-IL-17 monovalentes y multivalentes descritos en el presente documento no reconocen IL-17A ni IL-17F de ratón, las células de ratón responden a las IL-17A e IL-17F recombinantes humanas (véase el documento WO 2007/070750, Ejemplo 7). Además, las IL-17A o IL-17F recombinantes administradas a ratones normales inducen la secreción de la quimiocina CXCL8 (también conocida como KC para quimiocina derivada de queratinocitos) que se puede medir en suero en puntos temporales seleccionados. La capacidad del Nanobody anti-IL-17 optimizado en la secuencia formateado que transporta el Nanobody IL17MS3086 ALB11 HLE para bloquear la inducción *in vivo* de KC del suero después de la inyección de la IL-17A (rhIL-17A) humana recombinante o IL-17F (rhIL-17F) humana recombinante se investigó en ratones. Cada grupo de cinco ratones recibió una inyección por vía subcutánea (s.c) de 100  $\mu$ l de PBS, bien solo (grupo de simulación PBS) o conteniendo 10  $\mu$ g/ratón de la IL-17A o IL-17F humanas recombinantes. Cuatro horas antes de la inyección de las IL-17, los ratones se trataron por vía intravenosa (i.v.) con anticuerpo de control isotipo, Nanobody de control (ALB11) o con Nanobody anti-IL-17 humano IL17MS3086 (100  $\mu$ g, 28,5  $\mu$ g, 8,1  $\mu$ g, o 2,3  $\mu$ g/ratón). El anticuerpo mAb02 monoclonal anti-IL-17A, el anticuerpo mAb B-F60 monoclonal anti-IL-17F y el anticuerpo mAb03 monoclonal anti-IL17A/F dual específico se usaron como controles de referencia. Se usaron dosis equimolares de anticuerpos frente a Nanobody para una mejor comparación (350  $\mu$ g, 100  $\mu$ g, 28,5  $\mu$ g u 8,1  $\mu$ g de anticuerpos). Dos horas después de la administración de rhIL-17A y cuatro horas después de la administración de rhIL-17F, se recogió sangre y se sacrificaron los ratones. El suero se recogió y se analizó para determinar los niveles de KC mediante ELISA.

Tanto rhIL-17A como rhIL-17F indujeron y aumentaron en los niveles de KC, aunque esto fue más pronunciado con rhIL-17A (Figura 12). El Nanobody IL17MS3086 bloqueó la capacidad de rhIL-17A y rhIL-17F para inducir KC en suero de ratón. El bloqueo era claramente dependiente de la dosis para rhIL-17A (Figura 12). En todas las dosis ensayadas, el Nanobody IL17MS3086 bloqueó la capacidad de rhIL-17F para inducir KC en suero de ratón mejor que la dosis equivalente de mAb03 o mAb B-F60. Además, la inhibición por el Nanobody era mejor en dosis equivalentes a lo observado con mAb03 o mAb02 para rhIL-17A, como por ejemplo una dosis de 8,1  $\mu$ g de IL17MS3086 neutralizó significativamente KC inducida por rhIL-17A en suero mientras que la misma dosis de mAb02 o mAb03 (Figura 12) no lo hizo.

Ejemplo 29: Determinación de la afinidad de un Nanobody anti-IL17 optimizado en la secuencia formateado con ALB11 HLE utilizando la tecnología KinExA

La afinidad relativa de IL17MS3091 (SEC ID N°: 838; Figura 8), una variante etiquetada Myc-HIS de la secuencia formateada optimizada con ALB11 HLE el Nanobody IL17MS3086 anti-IL-17, para IL-17A e IL-17F humanas y de mono cynomolgus se evaluó usando el procedimiento KinExA® (Kinetic Exclusion Assay, ensayo de exclusión cinética) para medir la constante de disociación de equilibrio (Kd) en solución. Los valores de las constantes de unión cinéticas  $K_{on}$  y  $K_{off}$  no se determinaron.

Los valores de Kd de intervalo y promedio observados con IL17MS3091 (véase la Tabla 36) sugieren que el Nanobody IL17MS3086 anti-IL-17 optimizado en la secuencia padre se une en solución con una afinidad muy fuerte (desde pM de un solo dígito hasta sub-pM) por IL-17A e IL-17F, con una afinidad levemente mejor para IL-17A. Además, no hubo diferencias significativas entre las Kd observadas para citocinas recombinantes humanas y de cynomolgus.

Tabla 36: Valores de Kd de intervalo y promedio observados con IL17MS3091 mediante KinExA

Citocina	Kd-(picoM)	
	Intervalo	Promedio
	Bajo - Alto	
IL-17A humana	0,094 - 1,02	0,4
IL-17A de cynomolgus	0,476 - 3,14	1,37
IL-17F humana	0,146 - 3,16	1,14
IL-17F de cynomolgus	0,360 - 11,2	2,82

5 En comparación, la afinidad de unión determinada por Biacore de mAb03 para hIL-17A fue 15 pM, y para hIL-17F fue de 10 pM. Por ello, un polipéptido con una combinación de un ISV de Clase 3 con un ISV de Clase 4 da como resultado afinidades de unión superiores en comparación con los anticuerpos convencionales.

Ejemplo 30: Reactividad cruzada con ALB11 HLE de especies de Nanobody anti-IL17 formateado optimizado en la secuencia.

10 La unión a IL17A e IL17F de otras especies se evaluó para IL17MS3091, una versión etiquetada de IL17MS3086, usando un ELISA de unión como se describe en el Ejemplo 11. El IL17MS3091 muestra unión para IL17A e IL17F de tití y de cynomolgus. No se detectaron señales de unión a IL17A procedente de ratón, rata y conejillo de indias ni para la unión a IL17F procedente de ratón y rata (Tablas 37 y 38).

Tabla 37: Valores de DO obtenidos para la unión de IL17MS3091 a IL17A de diferentes especies en un ELISA de unión, también se presentan las señales de controles positivos y negativos.

Muestras	IL17A humana	IL17A de cyno	IL17A de tití	IL17A de ratón	IL17A de rata	IL17A de conejillo de indias
Control negativo	0,018	0,011	0,013	0,015	0,010	0,011
Control positivo	3,979	4,085	4,122	3,628	3,641	*
IL17MS3091	1,523	2,225	2,517	-0,005	0,000	0,103

\*no disponible el control de IL17A de conejillo de indias

15 Tabla 38: Valores de DO obtenidos para la unión de IL17MS3091 a IL17F de diferentes especies en un ELISA de unión.

Muestras	IL17F humana	IL17F de cyno	IL17F de tití	IL17F de ratón	IL17F de rata
Control negativo	0,017	0,021	0,020	0,046	0,037
Control positivo	3,564	3,981	3,550	3,549	3,571
IL17MS3091	0,741	1,314	0,573	-0,034	-0,027

Ejemplo 31: Especificidad de un Nanobody anti-IL17 optimizado en la secuencia formateado con ALB11 HLE.

La unión fuera de la diana de IL17MS3086 se evaluó midiendo la capacidad de unión de este Nanobody a IL-17B, IL-17C, IL-17D o IL-17E humanas por SPR como se describe en el Ejemplo 12.

20 Mientras que todos los anticuerpos de control se unieron a sus dianas respectivas, IL17MS3086 no se unió a IL-17B, IL-17C, IL-17D o IL-17E humanas.

Ejemplo 32: Perfil farmacocinético de IL17MS3086 en monos cynomolgus hembra.

25 El perfil farmacocinético de IL17MS3086 se determinó en monos cynomolgus hembra después de una sola dosis en bolo intravenoso (i.v.) (2 y 6 mg/kg) y después de una sola dosis subcutánea (s.c.) (6 mg/kg). IL17MS3086 se dosificó a tres monos cynomolgus sin tratamiento previo y sanos por vía y por nivel de dosis.

Para el análisis de los datos farmacocinéticos, se calcularon estadísticas descriptivas por vía, por grupo de dosis y por punto temporal de muestreo.

Los perfiles individuales de concentración de plasma/tiempo se sometieron a análisis no compartimental (NCA) usando WinNonlin Pro 5.1 (Pharsight Corporation, EE.UU., 2006). El área bajo la curva (AUC) se estimó utilizando la

regla de lineal por arriba y logarítmica por debajo. Los valores de LLOQ se trataron como faltantes, excepto cuando estaban comprendidos entre dos valores superiores al LLOQ (límite inferior de cuantificación), luego se establecieron en cero.

5 Se estimaron los siguientes parámetros farmacocinéticos principales: la concentración en plasma en el tiempo cero ( $C_0$ ) después de administración i.v. o concentración máxima en plasma ( $C_{máx}$ ) después de administración s.c.; el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo extrapolada al infinito ( $AUC_{inf}$ ), depuración corporal total (aparente) (CL para datos i.v., CL/F en el caso de datos s.c.), volumen de distribución en estado estacionario ( $V_{dss}$ ) en caso de solo datos i.v., la vida media terminal ( $t_{1/2}$ ), y la biodisponibilidad s.c. absoluta (F).

10 En caso de datos i.v., la concentración en el tiempo cero ( $C_0$ ) se estimó a través de un retrocálculo basado en los dos primeros puntos de datos. La vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) se calculó automáticamente (mejor ajuste) usando una regresión logarítmica-lineal de los datos de concentración distinta de cero/tiempo de la parte log-lineal de la fase terminal. Se consideró un mínimo de tres puntos para la determinación de  $\lambda_z$ .

15 En un animal, es decir, los títulos ADA positivos de N.º 6317 (i.v., 2 mg/kg), evaluados con un ensayo MSD de puente electroquimioluminiscente homogéneo, se correlacionaron con un cambio de pendiente en el perfil farmacocinético (desde 21 días en adelante después de la dosis). Por tanto, este animal se eliminó del posterior análisis de datos PK.

En la Figura 13, se representan los perfiles medios de concentración sérica-tiempo de IL17MS3086 después de una única dosis i.v. en bolo a 2 y 6 mg/kg o una sola dosis s.c. de 6 mg/kg, respectivamente, en el mono cynomolgus hembra.

20 La Tabla 39 enumera los parámetros farmacocinéticos principales y las estadísticas descriptivas correspondientes, de IL17MS3086 después de una única dosis i.v. en bolo a 2 y 6 mg/kg o una sola dosis s.c. con 6 mg/kg, respectivamente en el mono cynomolgus hembra.

25 Tabla 39. Principales parámetros farmacocinéticos (n=2 o 3) de IL17MS3086 después de una única dosis i.v. en bolo con 2 y 6 mg/kg (panel superior) o una única dosis s.c. con 6 mg/kg (panel inferior), respectivamente en el mono cynomolgus hembra

Una sola administración intravenosa (i.v.)						
Nivel de la dosis		$C_0$ (µg/ml)	$AUC_{inf}$ (día*µg/ml)	CL (ml/día/kg)	$V_{dss}$ (ml/kg)	$T_{1/2}$ (día)
2 mg/kg	N	2	2	2	2	2
	Media	46,8	218	9,17	81,0	6,05
	DE	NC	NC	NC	NC	NC
	Mín.	46,2	216	9,10	78,5	5,39
	Mediana	46,8	218	9,17	81,0	6,05
	Máx.	47,4	220	9,24	83,4	6,71
	CV %	NC	NC	NC	NC	NC
6 mg/kg	N	3	3	3	3	3
	Media	181	866	6,99	64,4	6,86
	DE	17,5	102	0,774	9,02	1,15
	Mín.	168	796	6,11	58,9	5,72
	Mediana	174	818	7,34	59,6	6,86
	Máx.	201	983	7,53	74,8	8,01
	CV %	9,67	11,8	11,1	14,0	16,7
NC, no calculado						

Tabla 39. Panel inferior

Una sola administración subcutánea (s.c.)						
Nivel de dosis		C <sub>máx</sub> (µg/ml)	T <sub>máx</sub> (día)	AUC <sub>inf</sub> (día*µg/ml)	CL/F (ml/día/k)	T <sub>1/2</sub> (día)
6 mg/kg	N	3	3	3	3	3
	Media	62,7	1,1	667	9,07	6,79
	DE	10,3	0,858	76,2	0,973	0,246
	Mín.	52,6	0,292	623	7,95	6,61
	Mediana	62,3	1	623	9,63	6,71
	Máx.	73,2	2	755	9,64	7,07
	CV %	16,4	78,2	11,4	10,7	3,62

5 Después de la administración en bolo i.v., el perfil farmacocinético de IL17MS3086 presentaba una disminución biexponencial. Durante el primer día después de la dosificación i.v. de una fase de distribución era evidente. Posteriormente, las concentraciones séricas de IL17MS3086 disminuyeron de forma monoexponencial. Los datos disponibles no sugerían una disposición mediada por la diana en estos monos sanos.

10 Después de la administración i.v., la exposición a IL17MS3086 (AUC<sub>inf</sub>) aumentó con el aumento de la dosis. El aumento en la exposición fue ligeramente mayor que la dosis proporcional en el intervalo de dosis de 2-6 mg/kg (AUC x 3,96 frente a dosis x 3) que conduce a valores de CL de 9,17 y 6,99 ml/kg/día a 2 y 6 mg/kg i.v., respectivamente. Los valores correspondientes de V<sub>dss</sub> fueron 81,0 y 64,4 ml/kg, respectivamente sugiriendo la distribución a los tejidos. El t<sub>1/2</sub> fue aproximadamente 6-7 días, en línea con la vida media en suero de albúmina de cinomolgus.

15 Después de la administración s.c., C<sub>máx</sub> se produjo a 1 día después de la dosis. No era evidente ninguna prueba de cinética controlada de absorción (t<sub>1/2</sub> aproximadamente 6,8 frente a 6-6,8 días) después de la administración s.c. La biodisponibilidad s.c. absoluta se estimó en el 77 %.

Ejemplo 33: Eficacia *in vivo* de un Nanobody anti-IL-17 A/F en un modelo de mono cynomolgus inducido por colágeno

20 Un modelo de mono cynomolgus de artritis inducida por colágeno (AIC) se usó para evaluar la eficacia *in vivo* de IL17MS3086. En resumen, monos cynomolgus hembra de 3-6 años de origen chino se anestesiaron mediante una inyección intramuscular de ketamina hidrocloreto (Kamud Drugs Pvt., Ltd 50 mg/ml) y posteriormente fueron sensibilizados con colágeno bovino de tipo II en adyuvante completo de Freund por vía subcutánea en 19 sitios en la espalda y en un sitio en la base de la cola. El procedimiento de sensibilización se repitió el día 21 del estudio. En los mismos días que la primera sensibilización y una vez a la semana en adelante, los animales recibieron la dosis 10 mg/kg o 2,8 mg/kg de IL17MS3086 (9-10 animales/grupo) por vía subcutánea. Estas dos dosis seleccionadas correspondieron a una dosis equivalente (10 mg/kg) o una dosis equimolar (2,8 mg/kg) para un anticuerpo monoclonal anti-IL17A/F dual específico mAb03 que se usó como control de referencia y también se administró por vía subcutánea a 10 mg/kg. Además, se incluyeron tanto un grupo control negativo (9 animales hasta el día 28 y 8 animales a partir de entonces) como un grupo control positivo (2 animales). Los animales de control negativo se dosificaron por vía subcutánea con tampón de formulación mientras que los animales del grupo de control positivo se dosificaron por vía intravenosa con 10 mg/kg de Tocilizumab (RoActemra®), un anticuerpo monoclonal anti-IL-6R, según el mismo programa. Anteriormente se ha demostrado que el tocilizumab reduce eficazmente los cambios relacionados con la artritis en un modelo similar de mono cinomolgus de la AIC (Uchiyama y col., 2008; Biol. Pharm. Bull, 31 (6): 1159-1163).

35 Todos los animales de todos los grupos se observaron al menos una vez al día durante toda la duración del estudio que duró 8 semanas, después de lo cual todos fueron sometidos a una necropsia. Los síntomas de la artritis se evaluaron usando un sistema de puntuación visual y radiografía. Además, se controló regularmente la proteína reactiva en C (CRP), un parámetro inflamatorio. Cada animal se sometió a numerosas evaluaciones en varios momentos que se resumen en la Tabla 40.

Tabla 40. Criterios de valoración medidos en el estudio de la AIC en mono cynomolgus

Criterios	Fechas	Procedimientos
Artritis	Aclimatación: Día -4 de sensibilización Período de dosificación: Días 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56	La hinchazón de las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, interfalángicas proximales, interfalángicas distales y de las articulaciones de la muñeca, el tobillo, el codo y la rodilla se evaluó en forma ciega y se puntuó de la siguiente manera: 0=Ninguna anomalía, 1=Hinchazón no visible pero puede determinarse por contacto, 2=Hinchazón ligeramente visible y puede determinarse por tacto, 3=Hinchazón claramente visible y la articulación puede estar completamente flexionada, 4=Hinchazón claramente visible pero la articulación no puede flexionarse por completo, 5=Rigidez de las articulaciones. La puntuación de la artritis de cada animal es el total de las puntuaciones de hinchazón para las articulaciones individuales.
Estado general	Aclimatación: Día -4 de sensibilización Período de dosificación: Días 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56	El estado general de cada animal se puntuó de la siguiente manera: 0=Sin anomalías, 1=Dificultad para colgarse de las barras de la jaula con los dedos, 2=Incapacidad para colgarse de las barras de la jaula con los dedos (usando las muñecas), 3=Movimiento solo mediante el uso de extremidades anteriores o posteriores, 4=en cuclillas, 5=posición inusual del cuerpo.
Examen por rayos X	Aclimatación: Día -4 de sensibilización Período de dosificación: Días 28, 56	Se tomaron imágenes de rayos X, mientras el animal estaba bajo anestesia con hidrocloreuro de ketamina, usando un sistema de TV de rayos X (DREX-WIN64, Toshiba Medical Systems Corporation). Luego se examinaron las imágenes para determinar el estado de las articulaciones de las manos y los pies (articulaciones metacarpofalángicas, interfalángica proximal e interfalángica distal de todos los dedos, excepto del índice - 48 articulaciones/animal). A cada articulación con un estrechamiento del espacio articular y/o atrofia se le asignó una puntuación de 1. De manera similar cuando la erosión ósea o la destrucción de la articulación arquitectónica estaba presente, se le dio a la articulación una puntuación de 1. Luego se determinó la puntuación total para cada parámetro.
Peso corporal	Aclimatación: Día-1 de sensibilización Periodo de dosificación: Días 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56	Todos los animales fueron pesados usando una balanza electrónica (HP-40K, A&D Co., Ltd.)
Señales clínicas	Diariamente	Todos los animales fueron observados durante la duración del estudio por los signos clínicos y la mortalidad. Comportamiento, consciencia, posición, examen neurológico, respiración, temperatura corporal, pulso, heces, orina, vómitos/salivación y piel/pellejo/mucosa se observaron cuando fue necesario.
Niveles de CRP en sangre	Aclimatación: Día -6 de sensibilización Periodo de dosificación: Días 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56	Los niveles séricos de CRP se determinaron en un inmunoensayo turbidimétrico de látex usando un analizador automático (JCA-BM6070, JEOL Ltd.) y se expresaron como mg/dl.
Histopatología	Después de la necropsia el día 57	Después de la colección, la piel de la articulación y los dígitos del carpo y el tarso se cortaron con tijeras antes de extirparse y fijarse en formalina tamponada neutra al 10%. Después de la deslipidación en etanol y la descalcificación en la solución de descalcificación con AEDT, las articulaciones se incrustaron en parafina y se prepararon para el corte. Los portaobjetos se tiñeron posteriormente con hematoxilina-eosina y safranina-O antes de examinarse microscópicamente.

La sensibilización con colágeno bovino de tipo II condujo eficazmente a una rigidez e hinchazón progresiva de las articulaciones que alcanzó un máximo el día 56, medido por la puntuación artrítica en los animales del grupo de

control negativo. Por el contrario, los animales tratados con IL17MS3086, mAb03 y control positivo presentaban una reducción significativa ( $p < 0,01$ ) en las puntuaciones artríticas (Figura 14) que se emparejaron mediante una ligera reducción en los niveles séricos de CRP, aunque estos niveles no se redujeron en la medida de que los animales del grupo de control positivo (Figura 15).

5 Además, el examen radiológico de las articulaciones afectadas al final del estudio mostró que el tratamiento con IL17MS3086 se redujo significativamente la erosión ósea y la destrucción arquitectónica conjunta (Puntuación B) ( $p < 0,01$ ) y en menor medida el estrechamiento del espacio articular (Puntuación A) (Figura 16) que son distintivos de la artritis (Van der Heijde y col., 1995, J. Rheumatol., 22 (9): 1792-1796). El efecto protector de IL17MS3086 sobre los cambios patológicos en las articulaciones se confirmó por examen histológico de las articulaciones después de la necropsia. Las secciones de la articulación se puntuaron para varios parámetros que están estrechamente relacionados con la biología de la IL-17A e IL-17F y son indicativos de inflamación de las articulaciones y remodelación ósea basada en los criterios representados en la Tabla 41. Los resultados mostraron que la incidencia de grados severos disminuyó después del tratamiento con IL17MS3086 para todos los hallazgos de forma similar a los vistos después del tratamiento con mAb03 o el tratamiento de control positivo y que fueron igualmente efectivos en ese sentido (Figura 17).

Como resultado de la mejoría observada en la rigidez, hinchazón y daño de las articulaciones, los animales tratados con IL17MS3086 tuvieron una puntuación del estado general mejorado concomitante que fue indicativa de una menor incomodidad y una mejor movilidad articular en comparación con los animales tratados con solución tampón (Figura 18). Finalmente, la caída en pesos corporales para los animales tratados con IL17MS3086 al final del estudio, en comparación con los pesos corporales iniciales, fue de 5 % de forma similar a los animales tratados con mAb03, mientras que los pesos corporales cayeron  $14 \% \pm 2,5 \%$  (media  $\pm$  EEM) para los animales tratados con solución amortiguadora.

25 Todos estos hallazgos son consistentes con una disminución de la gravedad de la enfermedad en los animales tratados con IL17MS3086 y tratados con mAb03 y mostraron que el tratamiento con IL17MS3086 mejoró la artritis en este modelo establecido de mono de AIC. Curiosamente, no se observó dependencia de la dosis para los animales tratados con IL17MS3086 para los criterios evaluados, lo que probablemente indica que la dosis de 2,8 mg/kg ya proporciona una eficacia máxima que era similar a la de 10mg/kg de mAb03.

El estudio de actividad de bloqueo en ratones del Ejemplo 28 muestra un efecto de la dosis de IL17MS3086 que inhibe los niveles séricos de KC inducidos por IL-17A. En la Figura 12A (con dosis ajustadas a  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), una dosis de  $\sim 0,1 \text{ mg}/\text{kg}$  ( $2,3 \mu\text{g}/\text{ratón}$ ) reduce significativamente los niveles séricos de KC. Una dosis de  $\sim 0,4 \text{ mg}/\text{kg}$  ( $8,1 \mu\text{g}/\text{ratón}$ ) o  $\sim 1,4 \text{ mg}/\text{kg}$  ( $28,5 \mu\text{g}/\text{ratón}$ ) reduce aún más los niveles séricos de KC. Sin embargo, parece que ya se saturan  $0,4 \text{ mg}/\text{kg}$  de IL17MS3086, es decir, se alcanza una meseta en la que  $1,4 \text{ mg}/\text{kg}$  de IL17MS3086 solo reduce los niveles séricos de KC solo mínimamente. Por el contrario, mAb03 no se estaban saturando en este estudio.

35 En el presente estudio de AIC de Cynomolgus se usaron 2,8 mg/kg y 10 mg/kg de IL17MS3086, que en analogía también están saturándose, mientras que mAb03 no lo estaría.

En consecuencia, IL17MS2086 parece también ser más eficaz en el presente estudio.

Tabla 41. Criterios de puntuación para el análisis histológico

Hallazgos	Grado	Criterios
Hiperplasia en células sinoviales	+	Aumento en células sinoviales
	2+	Marcado aumento en células sinoviales
Morfogénesis de la granulación del tejido*	±	Tejido de granulación en menos de 30 % de la cavidad de la articulación
	+	Tejido de granulación en 30 % a 80 % de la cavidad de la articulación
	2+	Tejido de granulación en más de 80 % de la cavidad de la articulación
Fibrosis	+	Fibra escasa y contenido abundante de células
	2+	Fibra abundante y densa y limitado contenido en células
Degeneración del cartílago de la articulación	±	Superficie rugosa del cartílago articular, y desaparición de condrocitos circulares y de eje en cartílago
	+	Cartílago articular acidófilo, necrosis degenerativa de los condrocitos y destrucción parcial
	2+	Destrucción masiva del cartílago articular existente
Osteoclasia	+	Destrucción ósea parcial
	2+	Destrucción ósea en la cavidad medular
Osteogénesis	+	Aumento en osteoblastos y neogénesis en el hueso
Infiltración de neutrófilo	±	Infiltración mínima
	+	Infiltración moderada
	2+	Marcada infiltración

## REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que comprende
- 5 i) una primera secuencia de aminoácidos que comprende al menos un dominio variable único de inmunoglobulina (ISV), que se une específicamente a la IL-17F humana y a un heterodímero de la IL-17A humana y la IL-17F humana pero no se une específicamente a la IL-17A humana;
- y
- ii) una segunda secuencia de aminoácidos que comprende al menos un dominio variable único de inmunoglobulina (ISV), que se une específicamente a la IL-17A humana, a la IL-17F humana y a un heterodímero de la IL-17A humana y la IL-17F humana.
- 10 2. El polipéptido según la reivindicación 1, en el que dicha unión específica se caracteriza por una velocidad de disociación (velocidad de  $k_{off}$ ) entre  $10^{-4} \text{ s}^{-1}$  y  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$  como se determina mediante resonancia por plasmones superficiales.
3. El polipéptido según la reivindicación 1, en donde dicha unión específica se produce con una  $K_D$  de menos de 1 nM, según se determina mediante resonancia por plasmones superficiales.
- 15 4. El polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha secuencia de aminoácidos comprende una secuencia de dominio variable de cadena ligera, una secuencia de dominio variable de cadena pesada y/o un dominio VHH de una sola variable.
5. El polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la secuencia de aminoácidos comprende un polipéptido que tiene al menos 80% de identidad de aminoácidos con al menos una de las secuencias de aminoácidos de SEC ID N°: 623 a 693, en la que, a los efectos de determinar el grado de identidad de aminoácidos, los residuos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR no se tienen en cuenta.
- 20 6. El polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el polipéptido se une específicamente a IL-17F humana, en donde el polipéptido se une a un R47A y/o a un R73A y/o a un I86A y/o un N89A IL-17F mutante con afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia de la IL-17F de tipo salvaje.
- 25 7. El polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la segunda secuencia de aminoácidos se puede unir específicamente a las IL-17A, IL-17F e IL-17A/F humanas, en donde la segunda secuencia de aminoácidos se une a un L74A, y/o un Y85A y/o un N88A IL-17A mutante con afinidad significativamente reducida en comparación con la unión a la secuencia de la IL-17A de tipo salvaje.
- 30 8. El polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 623 a 693 y 826 a 838, en donde la secuencia de aminoácidos puede comprender sustituciones, supresiones y/o inserciones de hasta 6 aminoácidos individuales.
9. El polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 623 a 693 y 826 a 838, en donde la secuencia de aminoácidos puede comprender sustituciones, supresiones y/o inserciones de hasta 3 aminoácidos individuales.
- 35 10. El polipéptido según la reivindicación 9, en donde el polipéptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos SEC ID N°: 836.
11. El polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el polipéptido comprende
- 40 i) una primera secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 640-649, que se une específicamente a la IL-17F humana y a un heterodímero de la IL-17A humana y de la IL-17F humana, pero no se une específicamente a la IL-17A humana;
- y
- ii) una segunda secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEC ID N°: 650-693, que se une específicamente a la IL-17A humana, a la IL-17F humana y a un heterodímero de la IL-17A humana y de la IL-17F humana;
- 45 en donde la primera y la segunda secuencia de aminoácidos pueden comprender en total sustituciones, supresiones y/o inserciones de hasta 6 aminoácidos individuales.
12. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de una enfermedad.
13. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, espondiloartropatías, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias idiopáticas, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémica, sarcoidosis, anemia hemolítica
- 50

5 autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad renal mediada por  
 mecanismos inmunitarios, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico como la  
 esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barre, y polineuropatía  
 desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedades hepatobiliares tales como hepatitis crónica activa infecciosa  
 10 autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria  
 del intestino, enteropatía sensible al gluten y enfermedad de Whipple, enfermedades de la piel autoinmunitarias o  
 mediadas por mecanismos inmunitarios incluyendo enfermedades de la piel bullosa, eritema multiforme y dermatitis  
 de contacto, psoriasis, enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad  
 alimentaria y urticaria, enfermedades inmunológicas de pulmón tales como neumonía eosinófila, fibrosis pulmonar  
 15 idiopática y neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades asociadas a trasplantes incluyendo rechazo de injerto y  
 enfermedad de injerto frente a anfitrión.

14. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y  
 un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, artritis  
 reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, espondiloartropatías, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias  
 15 idiopáticas, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémica, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmunitaria,  
 trombocitopenia autoinmunitaria, tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad renal mediada por mecanismos  
 inmunitarios, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico como la esclerosis múltiple,  
 polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barre, y polineuropatía desmielinizante inflamatoria  
 20 crónica, enfermedades hepatobiliares tal como la hepatitis crónica activa infecciosa autoinmunitaria, cirrosis biliar  
 primaria, hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria del intestino, enteropatía  
 sensible al gluten y enfermedad de Whipple, enfermedades de la piel autoinmunitarias o mediadas por mecanismos  
 inmunitarios incluyendo enfermedades de la piel bullosa, eritema multiforme y dermatitis de contacto, psoriasis,  
 enfermedades alérgicas tal como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad alimentaria y urticaria,  
 enfermedades inmunológicas del pulmón, tal como neumonía eosinófila, fibrosis pulmonar idiopática y neumonitis  
 25 por hipersensibilidad, enfermedades asociadas a trasplantes, incluidos el rechazo del injerto y la enfermedad de  
 injerto contra anfitrión

15. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y  
 un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Polinucleótido que codifica un polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

Figura 1:

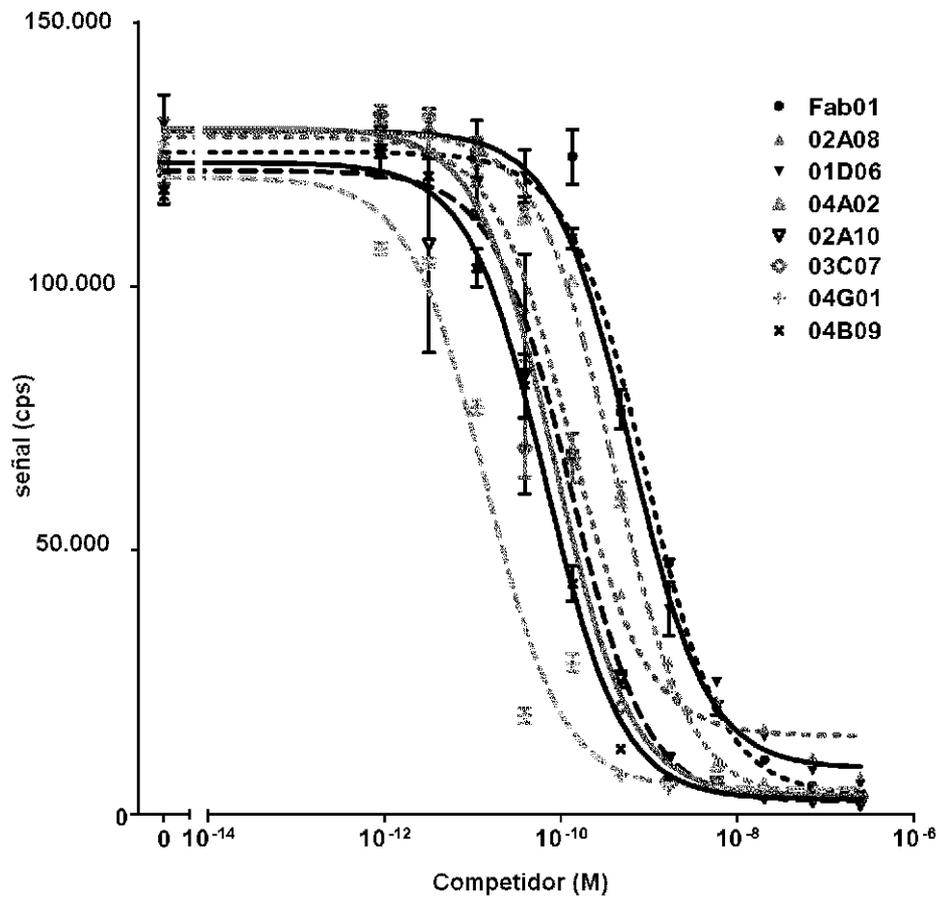


Figura 2:

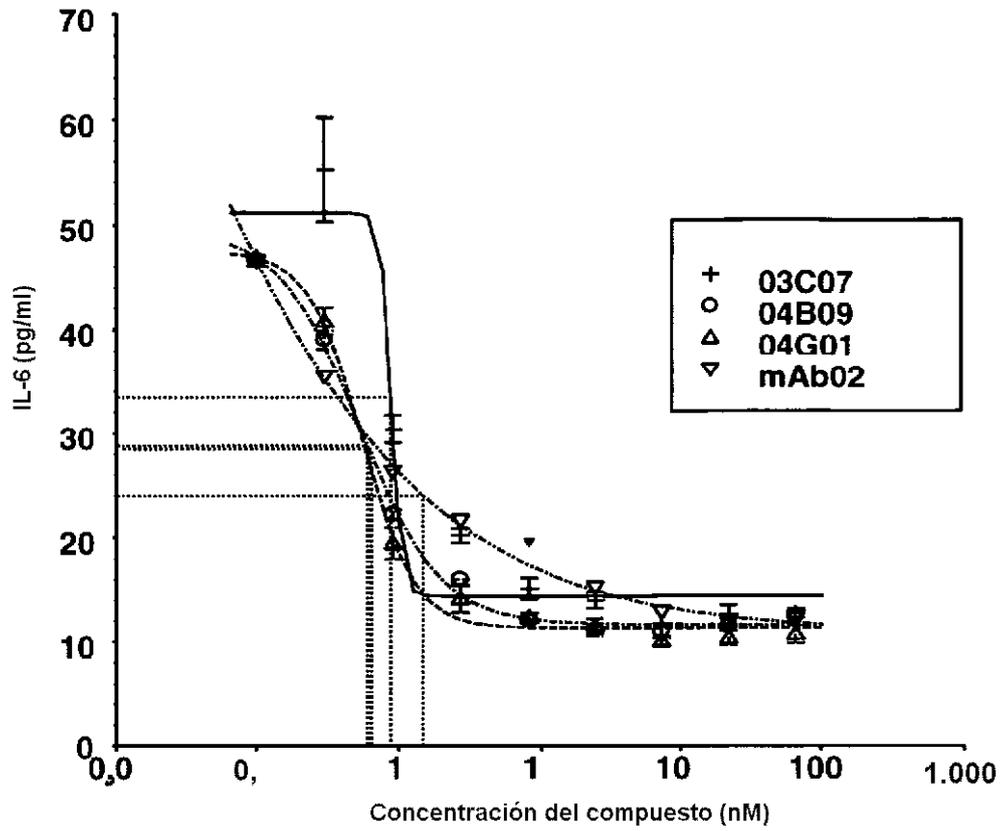


Figura 3:

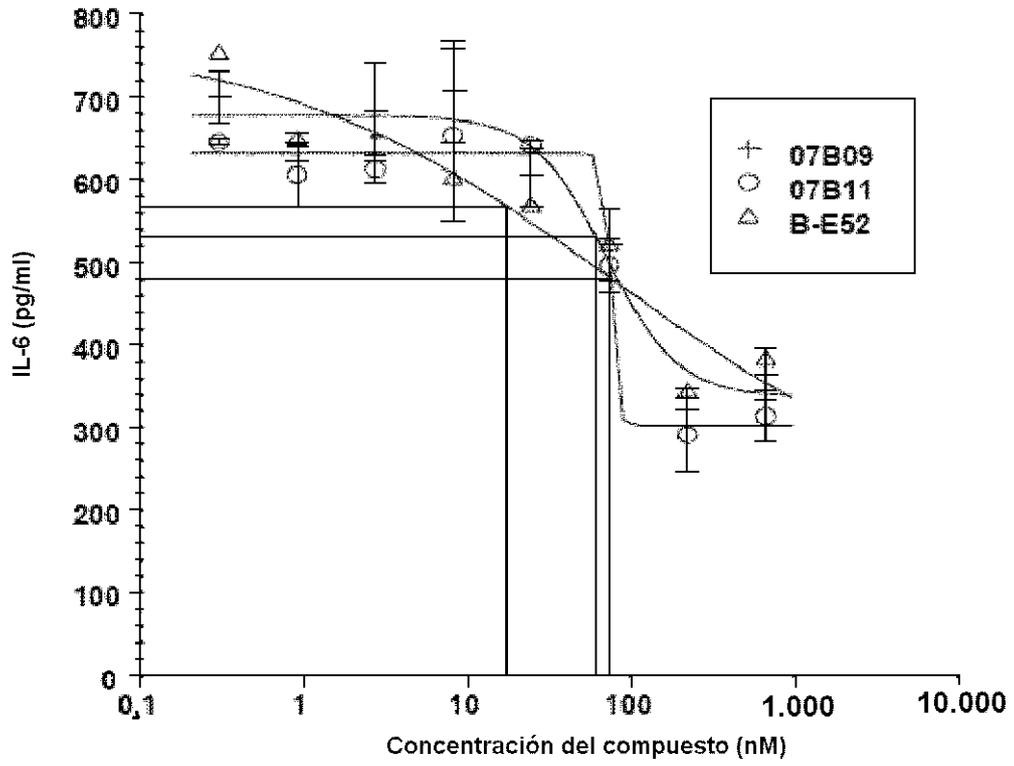


Figura 4:

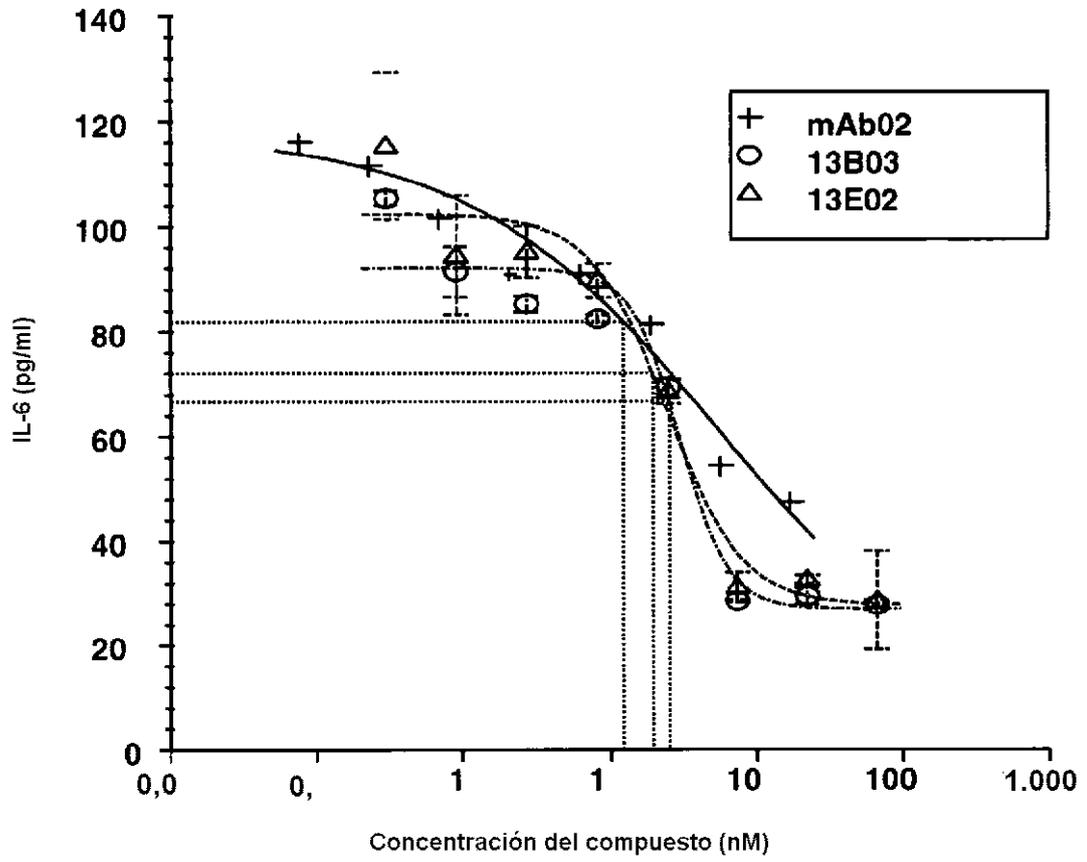


Figura 5:

<b>01D02 Clase 1 Familia 1 (SEC ID N°: 623)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLSFSSYALGWFRQAP GKERDFVAAINWSGDNTHYADSVKGRFTISRDNKNTVSLQ MNSLKPEDTAVYYCAAQLGYESGYSLTYDYDYWGQGTQV TVSS
<b>01G03 Clase 1 Familia 2 (SEC ID N°: 624)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASERTISNYDMGWFRQAP GKERELIAADISWSALNTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQ QMNNLKPEDTAVYYCAARRSGYASFDNWGQGTQVTVSS
<b>02E03 Clase 1 Familia 3 (SEC ID N°: 625)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWARQAP GEGLEWVSDINSGGTRTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYVCAKLSVFRSQLGGKYYGGDYENRGQGT QVTVSS
<b>03B08 Clase 1 Familia 4 (SEC ID N°: 626)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAP GKEREGVSCISSSDGSIYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAVYHRCARFGRTGWAEECVDYDYWGQGTQVTV SS
<b>03E05 Clase 1 Familia 5 (SEC ID N°: 627)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVTFDDYSIGWFRQAP GKEREGVSCISSSDGIPYYSDFKGRFTTSDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAAGFGRLCAEFDSWGQGTQVTVSS
<b>01D06 Clase 2 Familia 6 (SEC ID N°: 628)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAADGRFTSTYGMTWFRQV PGKEREVFAHIPRSTYSPYYANSVKGRFTIARDDAKSTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAVFTGGTYVPTAYDYWGQGTQVTV SS
<b>02A08 Clase 2 Familia 7 (SEC ID N°: 629)</b>	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCADERSFSFNAMGWFRQAP GKEREFVAAISATGDDTYADSVKGRFAISRDTARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCGARVNFDTVSYTNDYAYWGQGTQV TVSS
<b>02A10 Clase 2 Familia 8 (SEC ID N°: 630)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFALGYAIGWFRQAP GKEREGVSCDSSSDGRTYYGDSVKGRFTISTDSAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCATCTDFEYDYWGQGTQVTVSS
<b>04B09 Clase 2 Familia 8 (SEC ID N°: 631)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLGYYAIGWFRQAP GKEREGVSCDSSSDGDTYYANSVKGRFTISTDNGKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCATCTDWNVDYWGQGTQVTVSS
<b>03C07 Clase 2 Familia 9 (SEC ID N°: 632)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAP GKEREAVSCFSSSDGSIYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAGGGGSYYYTQLNYCYDMDYWGKGTQ VTVSS
<b>04A02 Clase 2 Familia 10 (SEC ID N°: 633)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRNINIINYMAYWRQAP GNQRELVAAMTSDATTEYADSVKGRFTISRDIPIENTVYLQM NSLKPEDTAVYYCNAKGIWDYLGRRDFGDYWGQGTQVTV SS

Figura 5 (continuación):

<b>04B10 Clase 2 Familia 11 (SEC ID N°: 634)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSQSLSCVASGTIVNINVMGWYRQA PGKQRELVALITSGGGTTYGDSVKGRFTISIDNAKNTVILQM NSLEAEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYFSSEAHWGQGTQVT VSS
<b>04G01 Clase 2 Familia 11 (SEC ID N°: 635)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQA PGKQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLE MNSLKAEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTQVT VSS
<b>04F09 Clase 2 Familia 12 (SEC ID N°: 636)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSTHAMGWFRQA PGKERDFVAAIRWSDGSSFYADSVKGRFTISRDNKNAVYL QNSLKSSEDVAVYVCYADVEGPTALHKEYWGRGTQVTVSS
<b>09D10 Clase 2 Familia 13 (SEC ID N°: 637)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCAASGSVFRIDVMRWHRQA PGKQREFLASIASGGTTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCGANAESGPYTYWGLGTQVTVSS
<b>09G10 Clase 2 Familia 14 (SEC ID N°: 638)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASDSVFTAKAVGWYRQP PGLQREWVAIITSGGKTNYADSSVKGRFTVSVDKVKNTVTL QMNSLKPEDTAVYYCYAQWMGRDYWGQGTQVTVSS
<b>11A06 Clase 2 Familia 15 (SEC ID N°: 639)</b>	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCKASGFSLDYYALGWFRQAP GKEREGISCITSSDASAYYTDVSVKGRFTISRDNKNTVYLQM NSLKTEDTAIYYCAAALLTCSSYYDAYTYWGQGTQVTVSS
<b>06E11 Clase 3 Familia 16 (SEC ID N°: 640)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCPVSGRAFSRGRLLGWFRQAP GKEREFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTISRDNKNTMNL QMNSLKPEDTAVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSS
<b>07B09 Clase 3 Familia 17 (SEC ID N°: 641)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAP GKEREFVAVLRWSDGHTAYADSVKGRFTISRDRGAKNTMYL QMSSLKPEDTAIYYCTTATRPGEDYWGQGTQVTVSS
<b>24G10 Clase 3 Familia 17 (SEC ID N°: 642)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQA PGKEREFVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDRGAKNTLYL QMSSLKPEDTAIYYCTTATRPGEDYWGQGTQVTVSS
<b>07B11 Clase 3 Familia 18 (SEC ID N°: 643)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRAFSYVMGWFRQA PGMEREVALIRWSDGITGYVDSVKGRFTISRDNKNTVYL QMNSLKPEDTAVYYCAA V R P G D Y D Y W G Q G T Q V T V S S
<b>08A08 Clase 3 Familia 19 (SEC ID N°: 644)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFRPYRMGWFRRA PGKAREFVTLISWSSGRTSYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQ MDNLKPEDTAVYFCAVDLSGDAVYDSWGQGTQVTVSS
<b>08B07 Clase 3 Familia 20 (SEC ID N°: 645)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRDFRVKNVGVIRQAP GKQRELVAITVGGSTNYADSAKGRFTISRDNKNTVYLQM SSLKPEDTAVYYCNAVATVTDYTGTYSDGFWGQGTQVTVS S

Figura 5 (continuación):

<b>08H01 Clase 3 Familia 21 (SEC ID N°: 646)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAP GKREFVAVLRWSDSHTAYADSVGRFTISRDKAKNTVYLQ MSSLKPEDTAIYYCTTGTRPGEWYWGQGTQVTVSS
<b>12A09 Clase 3 Familia 22 (SEC ID N°: 647)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYRMAWVRQAP GKGLEWVSSTSTGGEMTNYADSVKGRFTISRDNKNTLHL QMNSLKPEDTALYYCAAGTSAGHWSTGGQGTQVTVSS
<b>16A04 Clase 3 Familia 23 (SEC ID N°: 648)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAP GKEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQM SSLKAEDTAVYYCTADQEFGLRFRSEYWGQGTQVTVSS
<b>24B08 Clase 3 Familia 24 (SEC ID N°: 649)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGGTFSTYKMGWFRQA PGKEREIVARISTNGPTAYAEFVKGRFTVSRENTKNTVYLQ MNSLNIEDTAVYYCAAGYDSLAFAGYDYWGQGTQVTVSS
<b>01A01 Clase 4 Familia 25 (SEC ID N°: 650)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAP GKEREGVSCFTSSDGRFTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQ MNSLEPEDTAVYFCAAVENTFDESAYAAFACYDVVRWGQGT QVTVSS
<b>09B09 Clase 4 Familia 26 (SEC ID N°: 651)</b>	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWARQA PGKGLEWISALAPGGDDEYYADSVNGRFTISRDNKNTLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGQGTQVTV SS
<b>09E11 Clase 4 Familia 26 (SEC ID N°: 652)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWISALAPGGDNRYYADSVNGRFTISRDNKNTLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGQGTQVTV SS
<b>10A04 Clase 4 Familia 26 (SEC ID N°: 653)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWISALAPGGGNRYYAESVNGRFTISRDNKNTLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGQGTQVTV SS
<b>10A05 Clase 4 Familia 26 (SEC ID N°: 654)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWISALAPGGDNRYYADSVNGRFTISRDNKNTLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGQGTQVTV SS
<b>10D11 Clase 4 Familia 26 (SEC ID N°: 655)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWISALAPGGHRYYADSVNGRFTISRDNKNTLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGQGTQVTV SS
<b>10F02 Clase 4 Familia 26 (SEC ID N°: 656)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWISALAPGGGNAYYADSVNGRFTISRDNKNTLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGQGTQVTV SS

Figura 5 (continuación):

<b>11A02 Clase 4 Familia 27 (SEC ID N°: 657)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAA PGKQRELVAIIINGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQM NSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
<b>11A07 Clase 4 Familia 27 (SEC ID N°: 658)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGVIFRLNAMGWYRAA PGKQRELVAIIANGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQ MNSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
<b>11C08 Clase 4 Familia 27 (SEC ID N°: 659)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAA PGKQRELVAIIVNGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQ MNSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
<b>11C09 Clase 4 Familia 27 (SEC ID N°: 660)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAA PGKQRELVAIIVNGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQ MDSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
<b>12H11 Clase 4 Familia 27 (SEC ID N°: 661)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAA PGKQRELVAIIVNGGSTNYADSVKGRFTISRDNNAKNAVYLQ MNSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
<b>13B03 Clase 4 Familia 28 (SEC ID N°: 662)</b>	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTP GKEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQ MDSLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
<b>13D05 Clase 4 Familia 28 (SEC ID N°: 663)</b>	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTP GKEREFVAGIRWTDAYTEYAASVKGRFTISRDNKNTVGLQ MDSLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGSQVTVSS
<b>13E02 Clase 4 Familia 29 (SEC ID N°: 664)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPG KEREFVAAISGSGDDTTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQM NSLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTV SS
<b>01D08 Clase 4 Familia 29 (SEC ID N°: 665)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYAMGWLRQAPG KEREFVAAISGSGDDTTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLEM NSLKPEDTAVYYCATRRGRYYVWDSNDYENWGQGTQVTV SS
<b>13E07 Clase 4 Familia 29 (SEC ID N°: 666)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYAMGWLRQAPG KEREFVAAISGSGDDTTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQM NSLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTV SS
<b>13G06 Clase 4 Familia 29 (SEC ID N°: 667)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYHAMGWLRQAPG KEREFVAAVSGSGDDTTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQ MNSLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVT VSS

Figura 5 (continuación):

<b>13H05 Clase 4 Familia 29 (SEC ID N°: 668)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPG KREFVAAISGSGEDTYADSVKGRFTCSKDNKDTMYLQ MNSLKPEDTAVYYCATRRGLYFITDSNDYENWGQGTQVTV SS
<b>13E05 Clase 4 Familia 30 (SEC ID N°: 669)</b>	EVQLVESGGGKLVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAP GKDRRELVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
<b>17B03 Clase 4 Familia 30 (SEC ID N°: 670)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGGTFSNYAAWFRQGP GKGRELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQ MNSLKPEDTGIYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
<b>17D08 Clase 4 Familia 30 (SEC ID N°: 671)</b>	EVQLVESGGGLVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAP GKDRRELVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
<b>17E05 Clase 4 Familia 30 (SEC ID N°: 672)</b>	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCEASGGTFSNYAAWFRQGP GKGRELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQ MNSLKPEDTGIYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
<b>17G08 Clase 4 Familia 30 (SEC ID N°: 673)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGGTFSNYAAWFRQGP KGRELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQM NSLKPEDTGIYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
<b>17H04 Clase 4 Familia 30 (SEC ID N°: 674)</b>	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCVASGGTFSNYAAWFRQAP GKGRELILSIFRSGSITYTADSVKGRFTGSRVNTKNTAYLQM NNLKPEDTAVYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
<b>17H07 Clase 4 Familia 30 (SEC ID N°: 675)</b>	EVQLVESGGGLVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAP GKDRRELVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
<b>01C09 Clase 4 Familia 31 (SEC ID N°: 676)</b>	EVQLVKSGGGLVQAGGSLKLSCAASGRFTFTTYPMGWFRQA PGKREFVGAISMSGEDTIYATSVKGRFTISRDDARNTVTLH MTSLKPEDTAVYYCAARTSYNGRYDYIDDYSYWGQGTQVT VSS
<b>01F10 Clase 4 Familia 31 (SEC ID N°: 677)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFTTYPMGWFRQA PGKREFVAAISMSGEDAAAYATSVKGRFTISRDNARNTVYL HMTTLKPEDTAVYYCAARTSYNGIYDYIDDYSYWGQGTQ VTVSS
<b>02D02 Clase 4 Familia 31 (SEC ID N°: 678)</b>	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCARSGRTFTTYPMGWFRQA PGKREFVAAISMSGDDTAYATFVKGRFTIVRDDDKNNTVYL HMTSLKPEDTAVYYCAARTSYSGTYDYIDDYSYWGQGTQV TVSS



Figura 5 (continuación):

<b>17C01 Clase 4 Familia 31</b> <b>(SEC ID N°: 689)</b>	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLPCAASGRFTFTSYPMGWFRQAP GKEREFVAAISMSGDDAAYADFVRGRFTISRDDARNTVYLH MTSCLKPEDTAVYYCAARTSYDGTYYDYIDDYSYWGQGTQVT VSS
<b>15A08 Clase 4 Familia 32</b> <b>(SEC ID N°: 690)</b>	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWFRQAP GKEREGVSCVSSSDGRTAYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSCLKPEDTAVYYCATVMEYGLGCTTDVLDAGWQGTQVT VSS
<b>13G02 Clase 4 Familia 33</b> <b>(SEC ID N°: 691)</b>	EVQLVESRGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSVFAMRWFRQA PGKEREFVAGISWTGGTTYADSVKGRFTMSADNAKNTVY LQMNSCLKPEDTAVYYCAVDVGGGSDRYLGQGTQVTVSS
<b>17E02 Clase 4 Familia 33</b> <b>(SEC ID N°: 692)</b>	EVQLVESRGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSVFAMRWFRQA PGKEREFVAGISWTGGTTYADSVKGRFTMSADNAKNTVY LQMNSCLKPEDTAVYYCAVDVGGGSDRYLGQGTQVTVSS
<b>18B05 Clase 4 Familia 33</b> <b>(SEC ID N°: 693)</b>	EVQLVKSGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSLFAMGWFREAP GKEREFVAAIRWSDGSSYYADSVKGRFTISRDNAKNAVHLQ SNSLKSSEDVAVYYCYADVQGGHLHRYWGQGTQVTVSS

Figura 6:

<p>IL17MS0026 (04G01-9GS-ALB8-9GS-16A04) (SEC ID N°: 710)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSTDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLEMNSL KAEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTQVTVSSGGGGSGGGG EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSLKA AEDTAVYYCTADQEFGLRFGRSEYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS0070 (16A04-9GS-ALB8-9GS-04G01) (SEC ID N°: 711)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSLKA AEDTAVYYCTADQEFGLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQ LVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQR ELVALIFSGGSTDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLEMNSLKA EDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS0089 (02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 712)</p>	<p>EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCADERSFSFNAMGWFRQAPG KEREVAAISATGDDTYADSVKGRFAISRDTARNTVYLQMN LKPEDTAVYYCGARVNFDTVSYTNDYAYWGQGTQVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGA ISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSLKAEDTAVY YCTADQEFGLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS0096 (03C07-35GS-16A04-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 713)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGK EREAVSCFSSSDGSIYYADSVKGRFTISSDNKNTVYLQMN SLKPEDTAVYYCAGGGGSYYTQLNYCYDMDYWGKGTQVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGA ISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSLKAEDTAVY YCTADQEFGLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTQVTVSS</p>

Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS0101 (04B09-35GS-07B11-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 714)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLGYYAIGWFRQAPGK                  EREGVSCDSSSDGDTYYANSVKGRFTISTDNGKNTVYLMNSL                  KPEDTAVYYCATCTDWNVDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGS                  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGG                  SLRLSCVASGRAFSSYVMGWFRQAPGMEREFVALIRWSDGITG                  YVDSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAAAGR                  PGDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPG                  NSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDL                  YADSVKGRFTISRDNKNTLYLMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL                  SRSSQGTLVTVSS</p>
<p>IL17MS0110 (04G01-35GS-16A04-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 715)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG                  KQRELVALIFSGGSTDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLEMNSL                  KAEDTAVYYCAAIEIGYSSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSSGGG                  GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG                  GLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFVIAISG                  SGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLMNSLKAEDTAVYYC                  TADQEFGLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE                  SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV                  SSISGSGSDLTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLMNSLRPEDTA                  VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS</p>
<p>IL17MS0113 (09G10-35GS-06E11-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 716)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASDSVFTAKAVGWYRQPPG                  LQREWVAIITSGGKNTYADSVKGRFTVSVDKVKNTVTLQMN                  SLKPEDTAVYYCYAQWMGRDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG                  GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQA                  GGSRLRSCPVSGRAFSRGLGWFRQAPGKEREFVAVAHWSGAI                  TSYADSVKGRFTISRDNKNTMNLQMNLSLKPEDTAVYYCAAD                  SETSGNWVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV                  QPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGS                  DTLTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLMNSLRPEDTAVYYCTIG                  GSLSRSSQGTLVTVSS</p>
<p>IL17MS0119 (09G10-35GS-24G10-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 717)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASDSVFTAKAVGWYRQPPG                  LQREWVAIITSGGKNTYADSVKGRFTVSVDKVKNTVTLQMN                  SLKPEDTAVYYCYAQWMGRDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG                  GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQA                  GGSRLRSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPGKEREFVAVFRWSDS                  HTAYADSVKGRFTISRDNKNTLYLMNSLKPEDTAVYYCTTA                  TRPGEWDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ                  PGNLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSD                  TLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLMNSLRPEDTAVYYCTIGG                  SLSRSSQGTLVTVSS</p>

Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS0123 (11A06-35GS-08H01-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 718)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGE SLRLSCKASGFSLDYYALGWFRQAPGK EREGISCITSSDASAYYTDSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLK TEDTAIYYCAAALLTCSSYYDAYTYWGQGTQ VTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE VQLVESGGGLV QAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPGK EREFVAVLRWSDSHTAYADSVGRFTISR DGAKNTVYLQMSSLKPEDTAIYYCT TGTRPGEWHYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG SEVQLVESGGGLV VQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGLVTVSS</p>
<p>IL17MS0131 (06E11-35GS-09G10-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 719)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCPVS GRAFSRGRGLGWFRQAPG KREFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTFSR DNAKNTMNLQMN SLKPEDTAVYYCAAADSETSGNWVYWGQGT QVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE VQLVESGGGLV QAGGSLRLSCAASDSVFTAKAVGWYRQPPGL QREWVAIITSGG KTNYADSSVKGRFTVSVDKVKNTVTLQMN SLKPEDTAVYYCY AQWMGRDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGS DTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIG GSLSRSSQGLVTVSS</p>
<p>IL17MS0141 (07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 720)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVAS GRAFSYVMGWFRQAPG MEREFVALIRWSDGITGYVDSVKGRFTISR DNAKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCAA AVRPGDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE VQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTLGYAIGWFRQAPGKEREG VSCDSSSDGDT YYANSVKGRFTISTDNGKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCATCT DWNYYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDT LYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSL SRSSQGLVTVSS</p>
<p>IL17MS0150 (08H01-35GS-11A06-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 721)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSS YATGWFRQAPG KREFVAVLRWSDSHTAYADSVGRFTISR DGAKNTVYLQMSS LKPEDTAIYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE VQLVESGGGLVQPG E SLRLSCKASGFSLDYYALGWFRQAPGKEREG ISCITSSDASAYY TDSVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLK TEDTAIYYCAAALLTC SSYYDAYTYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG SEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSD TLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGLVTVSS</p>

Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS0151 (16A04-35GS-02A08-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 722)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPG  KEREFIGAISGSDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLK  AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVV  QPGGSLRLSCADSERFSFNAMGWFRQAPGKEREVAAISATG  DDTTYADSVKGRFAISRDTARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCG  ARVNFDTVSYTNDYAYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL  VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE  WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPED  TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS0152 (16A04-35GS-03C07-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 723)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPG  KEREFIGAISGSDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLK  AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV  QAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEREAVSCFSSSD  GSIYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAG  GGGSYYTQLNYCYDMDYWGKGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQ  LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE  WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPED  TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS0154 (16A04-35GS-04G01-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 724)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPG  KEREFIGAISGSDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLK  AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV  QAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQRELVALIFSGG  STDYADSVKGRFTISRDNKNTVYLEMNSLKAEDTAVYYCAA  EIGYSSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE  SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV  SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTA  VYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS0166 (24G10-35GS-04G01-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 725)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPG  KEREVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSS  LKPEDTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGG  SGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAG  GSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQRELVALIFSGGSTD  YADSVKGRFTISRDNKNTVYLEMNSLKAEDTAVYYCAA  EIGYSSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGG  GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS  GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYY  CTIGGSLSRSSQGTLLTVSS</p>

Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS1001 (01A01-9GS-ALB8-9GS-01A01) (SEC ID N°: 726)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGK EREGVSCFTSSDGRFTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSL EPEDTAVYFCAAVENTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS GGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGM SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQ APGKEREVSCFTSSDGRFTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQ MNSLEPEDTAVYFCAAVENTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQ VTVSS</p>
<p>IL17MS1003 (13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03) (SEC ID N°: 727)</p>	<p>EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQMD SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKEREFVA GIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQMDSLKPEDTA VYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS1004 (13B05-9GS-ALB8-9GS-13B05) (SEC ID N°: 728)</p>	<p>EVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAPG KEREFVAAISMSGDDTAYTDFVRGRFTISRDDARNTVYLVHMTS LKPEDTAVYYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACTTLL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAP GKEREFVAAISMSGDDTAYTDFVRGRFTISRDDARNTVYLVHMT SLKPEDTAVYYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS1005 (13E02-9GS-ALB8-9GS-13E02) (SEC ID N°: 729)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNACTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGGSGGG EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS</p>



Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS1012 (13B05-35GS-13B05-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 734)</p>	<p>EVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAPG KEREVFAAISMSGDDTA YDFVGRFTISRDDARNTVYLHMTS LKPEDTAVYYCAARTSYDGT YDYIDDYSYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG GRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAPGKEREVFAAI MSGDDTA YDFVGRFTISRDDARNTVYLHMTSLKPEDTAVY YCAARTSYDGT YDYIDDYSYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSS</p>
<p>IL17MS1013 (13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 735)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGR TYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGG GLVQAGGSLRLSCAASGR TYDAMGWLRQAPGKEREVFAAISG SGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPEDTAVYY CATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGL WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPE TAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSS</p>
<p>IL17MS1014 (13E05-35GS-13E05-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 736)</p>	<p>EVQLVESGGGKVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAPGK DRRELVVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG GSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGKVQA GDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAPGKDRRELVVSIFRTGSIT YTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCASAY NPGVGYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSD TLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGT LVTVSS</p>
<p>IL17MS1015 (17C01-35GS-17C01-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 737)</p>	<p>EVQLVESGGRLVQAGGSLRLPCAASGRTFTSYPMGWFRQAPG KEREVFAAISMSGDDAAYADFVGRFTISRDDARNTVYLHMTS LKPEDTAVYYCAARTSYDGT YDYIDDYSYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESG GRLVQAGGSLRLPCAASGRTFTSYPMGWFRQAPGKEREVFAAI MSGDDAAYADFVGRFTISRDDARNTVYLHMTSLKPEDTAV YYCAARTSYDGT YDYIDDYSYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSS</p>

Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS2002 (06E11-9GS-ALB8-9GS-13B03) (SEC ID N°: 738)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRSLSCPVSGRAFSRGRLGWFRQAPG KREFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDNAKNTMNLQMN SLKPEDTAVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKERE FVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMDSLKPE DTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2004 (06E11-9GS-ALB8-9GS-13E02) (SEC ID N°: 739)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRSLSCPVSGRAFSRGRLGWFRQAPG KREFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDNAKNTMNLQMN SLKPEDTAVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKERE VAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPED TAVYYCATRRLYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2017 (08H01-9GS-ALB8-9GS-13B03) (SEC ID N°: 740)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPG KREFVAVLRWSDSHTAYADSVGRFTISRDRGAKNTVYLQMS LKPEDTAIYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKERE FVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMDSLKPEDTA VYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2019 (08H01-9GS-ALB8-9GS-13E02) (SEC ID N°: 741)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPG KREFVAVLRWSDSHTAYADSVGRFTISRDRGAKNTVYLQMS LKPEDTAIYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKERE FVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPEDTAVY YCATRRLYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS</p>

Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS2022 (16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03) (SEC ID N°: 742)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGVSQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKERE FVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQMDSLKPE DTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2024 (16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02) (SEC ID N°: 743)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKERE VAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPED TAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2031 (24G10-9GS-ALB8-9GS-01A01) (SEC ID N°: 744)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPG KEREFVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDKAKNTLYLQMSS LKPEDTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGG EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGKEREVSC FTSSDGRFTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSLEPEDTAV YFCAAVENTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2042 (01A01-9GS-ALB8-9GS-24G10) (SEC ID N°: 745)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGK EREGVSCFTSSDGRFTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSL EPEDTAVYFCAAVENTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGM SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTQVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFR QAPGKEREVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDKAKNTLYL QMSSLKPEDTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSS</p>

Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS2043 (13B03-9GS-ALB8-9GS-06E11) (SEC ID N°: 746)</p>	<p>EVQLVESGGGSVQAGDSLRLS CAASGRANSINWFGWFRQTPG KREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDN AKNTVDLQMD SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLS CPVSGRAFSRGR LGWFRQAPGKREFVA VAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDN AKNTMNLQMNSLKPEDT AVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2046 (13B03-9GS-ALB8-9GS-08H01) (SEC ID N°: 747)</p>	<p>EVQLVESGGGSVQAGDSLRLS CAASGRANSINWFGWFRQTPG KREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDN AKNTVDLQMD SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLS CGASGGTFSSYATGWFRQAPGKREFVA VLRWSDSHTAYADSV EGRFTISR DGAKNTVYLQMSSLKPEDTA IYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2047 (13B03-9GS-ALB8-9GS-16A04) (SEC ID N°: 748)</p>	<p>EVQLVESGGGSVQAGDSLRLS CAASGRANSINWFGWFRQTPG KREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDN AKNTVDLQMD SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLS CAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKREFIGA ISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDN GKNTLYLQMSSLKAEDTAVY YCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2057 (13E02-9GS-ALB8-9GS-06E11) (SEC ID N°: 749)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLS CAASGR TYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGLTVTVSSGGGGSGGGG EVQLVESGGGLVQAGGSLRLS CPVSGRAFSRGR LGWFRQAPG KREFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDN AKNTMNLQMNSL SLKPEDTAVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSS</p>

Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS2060 (13E02-9GS-ALB8-9GS-08H01) (SEC ID N°: 750)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK                      EREFVAAISGSGDDTTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL                      KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG                      GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV                      RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYL                      QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGG                      EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPG                      KREFVAVLRWSDSHTAYADSVGRFTISRDKAKNTVYLMSS                      LKPEDTAIYYCTTGTRPGEWYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2061 (13E02-9GS-ALB8-9GS-16A04) (SEC ID N°: 751)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK                      EREFVAAISGSGDDTTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL                      KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG                      GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV                      RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYL                      QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGG                      EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG                      KREFIGAIISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLMSSLK                      AEDTAVYYCTADQEFGLRFGRSEYWGQGTQVTVSS</p>
<p>IL17MS2081 (07B11-35GS-01A01-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 752)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRAFSSYVMGWFRQAPG                      MEREVALIRWSDGITGYVDSVKGRFTISRDNKNTVYLMNS                      LKPEDTAVYYCAAAPRPGDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG                      GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQA                      GGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGKEREVSCFTSSDGR                      TFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLMNSLEPEDTAVYFCAAV                      NTFDESAYAAAFACYDVVRWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL                      VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE                      WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLMNSLRPED                      TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS</p>
<p>IL17MS2092 (16A04-35GS-13B03-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 753)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG                      KREFIGAIISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLMSSLK                      AEDTAVYYCTADQEFGLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG                      GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGSV                      QAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKREFVAGIRWSD                      AYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQMDSLKPEDTAVYYCV                      LDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP                      GNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSD                      TLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLMNSLRPEDTAVYYCTIGG                      SLSRSSQGTLVTVSS</p>

Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS2094 (16A04-35GS-13E02-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 754)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSSYVVGWFRQAPG                  KEREFIGAISGSDSIYYAVSEKDRFTISRDNKGNTLYLQMSSLK                  AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG                  GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV                  QAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREVAAISGSGD                  DTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPEDTAVYYCAT                  RRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE                  SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV                  SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLTYLQMNSLRPEDTA                  VYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS2101 (24G10-35GS-01A01-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 755)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPG                  KEREVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDKAKNTLYLQMSS                  LKPEDTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGG                  SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAG                  GSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGKEREGVSCFTSSDGRTF                  YADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYFCAAVENT                  FDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE                  SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV                  SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLTYLQMNSLRPEDTA                  VYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS2108 (01A01-35GS-07B11-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 756)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGK                  EREGVSCFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSL                  EPEDTAVYFCAAVENTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS                  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE                  SGGGLVQAGGSLRLSCVASGRAFSSYVMGWFRQAPGMEREFV                  ALIRWSDGITGYVDSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDT                  AVYYCAAAPRPGDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLV                  ESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEW                  VSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLTYLQMNSLRPEDT                  AVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS2112 (01A01-35GS-24G10-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 757)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGK                  EREGVSCFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSL                  EPEDTAVYFCAAVENTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS                  GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE                  SGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPGKEREV                  AVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDKAKNTLYLQMSSLKPEDT                  AIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE                  SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV                  SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLTYLQMNSLRPEDTA                  VYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSS</p>

Figura 6 (continuación):

<p>IL17MS2117 (13B03-35GS-16A04-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 758)</p>	<p>EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG          KEREVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNANTVDLQMD          SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGS          GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQAGG          SLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISGSDSIYY          AVSEKDRFTISRDNKGKNTLYLQMSSLKAEDTAVYYCTADQEFG          YLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ          PGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSD          TLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG          SLSRSSQGTLVTVSS</p>
<p>IL17MS2131 (13BE02-35GS-16A04-9GS-ALB8) (SEC ID N°: 759)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK          EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL          KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG          GSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGG          GLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISG          SDSIYYAVSEKDRFTISRDNKGKNTLYLQMSSLKAEDTAVYYC          TADQEFGLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE          SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV          SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA          VYYCTIGGSLRSSQGTLVTVSS</p>

Figura 7:

IL17MS3010 (IL17MS04G01 básico) (SEC ID N°: 760)	EVQLVESGGGLVQPGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRAEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSSEAHWGQGLVTVSS
IL17MS3011 (IL17MS04G01 variante 1) (SEC ID N°: 761)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRAEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSSEAHWGQGLVTVSS
IL17MS3012 (IL17MS04G01 variante 2) (SEC ID N°: 762)	EVQLVESGGGLVQPGGSQRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAP GKQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMN SLRAEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSSEAHWGQGLVTVSS
IL17MS3013 (IL17MS04G01 variante 3) (SEC ID N°: 763)	EVQLVESGGGLVQPGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSSEAHWGQGLVTVSS
IL17MS3014 (IL17MS04G01 variante 4) (SEC ID N°: 764)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRAEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSSEAHWGQGLVTVSS
IL17MS3015 (IL17MS04G01 variante 5) (SEC ID N°: 765)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSSEAHWGQGLVTVSS
IL17MS3016 (IL17MS04G01 variante 6) (SEC ID N°: 766)	EVQLVESGGGLVQPGGSQRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAP GKQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSSEAHWGQGLVTVSS
IL17MS3017 (IL17MS04G01 variante 7) (SEC ID N°: 767)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSSEAHWGQGLVTVSS
IL17MS3018 (IL17MS13E02 básico) (SEC ID N°: 768)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTTYADSVKGRFTISKDNSGITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGLVTVSS
IL17MS3019 (IL17MS13E02 variante 1) (SEC ID N°: 769)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTTYADSVKGRFTISKDNSGITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGLVTVSS
IL17MS3020 (IL17MS13E02 variante 2) (SEC ID N°: 770)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTTYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMN RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGLVTVSS

Figura 7 (continuación):

IL17MS3021 (IL17MS13E02 variante 3) (SEC ID N°: 771)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSKITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS
IL17MS3022 (IL17MS13E02 variante 4) (SEC ID N°: 772)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSGNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS
IL17MS3023 (IL17MS13E02 variante 5) (SEC ID N°: 773)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNNGITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS
IL17MS3024 (IL17MS13E02 variante 6) (SEC ID N°: 774)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSKITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS
IL17MS3025 (IL17MS13E02 variante 7) (SEC ID N°: 775)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSGNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS
IL17MS3026 (IL17MS13E02 variante 8) (SEC ID N°: 776)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNKITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS
IL17MS3027 (IL17MS13E02 variante 9) (SEC ID N°: 777)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNNGNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS
IL17MS3028 (IL17MS13E02 variante 10) (SEC ID N°: 778)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSKNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS
IL17MS3029 (IL17MS13E02 variante 11) (SEC ID N°: 779)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNKITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS
IL17MS3030 (IL17MS13E02 variante 12) (SEC ID N°: 780)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSKNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS
IL17MS3031 (IL17MS13E02 variante 13) (SEC ID N°: 781)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNNGNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLTVSS

Figura 7 (continuación):

IL17MS3032 (IL17MS13E02 variante 14) (SEC ID N°: 782)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISRDNKNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3033 (IL17MS13E02 variante 15) (SEC ID N°: 783)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISRDNKNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3034 (IL17MS13E02(M34L)) (SEC ID N°: 784)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDALGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNS LKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3035 (IL17MS13E02(M78L)) (SEC ID N°: 785)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPG KREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITLYLQMNS LKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3036 (IL17MS13E02(S100dT)) (SEC ID N°: 786)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPG KREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMN SLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDTNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3037 (IL17MS13E02(S100dA)) (SEC ID N°: 787)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPG KREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMN SLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3038 (IL17MS013E02(M34V)) (SEC ID N°: 788)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAVGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNS LKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3039 (IL17MS013E02(M78V)) (SEC ID N°: 789)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPG KREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISKDNAGITVYLQMN SLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3040 (IL17MS016A04(D55G)) (SEC ID N°: 790)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAP GKREFFIGAISGSGSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSS LKAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS3041 (IL17MS016A04(D55E)) (SEC ID N°: 791)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAP GKREFFIGAISGSGESIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSS LKAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS3042 (IL17MS016A04(S56T)) (SEC ID N°: 792)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAP GKREFFIGAISGSGDTIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSS LKAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS

Figura 7 (continuación):

IL17MS3043 (IL17MS013B03(A14P,D16G,A74S,D79Y,K83R,Q108L)) (SEC ID N°: 793)	EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVYLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLVTVSS
IL17MS3044 (IL17MS013B03(S11L,A14P,A74S,K83R,Q108L)) (SEC ID N°: 794)	EVQLVESGGGLVQPGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLVTVSS
IL17MS3045 (IL17MS013B03(A14P,T40A,A74S,K83R,Q108L)) (SEC ID N°: 795)	EVQLVESGGGSVQPGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQAPG KREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLVTVSS
IL17MS3046 (IL17MS013B03(A14P,N61A,A74S,K83R,Q108L)) (SEC ID N°: 796)	EVQLVESGGGSVQPGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KREFVAGIRWSDAYTEYAASVKGRFTISRDNKNTVDLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLVTVSS
IL17MS3047 (IL17MS013B03(S11L,A14P,D16G,T40A,N61A,A74S,D79Y,D82aN,K83R,Q108L)) (SEC ID N°: 797)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQAPG KREFVAGIRWSDAYTEYAASVKGRFTISRDNKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLVTVSS
IL17MS3048 (IL17MS013B03(A14P,A74S,D82aN,K83R,Q108L)) (SEC ID N°: 798)	EVQLVESGGGSVQPGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQMN SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLVTVSS
IL17MS3049 (IL17MS013B03(A14P,T40A,A74S,D79Y,K83R,Q108L)) (SEC ID N°: 799)	EVQLVESGGGSVQPGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQAPG KREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVYLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLVTVSS
IL17MS3050 (IL17MS013B03(A14P,D16G,A74S,K83R,Q108L)) (SEC ID N°: 800)	EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLVTVSS
IL17MS3051 (IL17MS013B03(N29F)) (SEC ID N°: 801)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRAFSINWFGWFRQTPG KREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQMD DSLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQTVSS

Figura 7 (continuación):

IL17MS3052 (IL17MS013B03(N29S)) (SEC ID N°: 802)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRASSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQM DSLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
IL17MS3053 (IL17MS013B03(S30T)) (SEC ID N°: 803)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANTINWFGWFRQTP GKEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNKNTVDLQ MDSLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
IL17MS3054 (IL17MS016A04(A14P,G7 4S,K83R,A84P,Q108L)) (SEC ID N°: 804)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSSL RPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS3055 (IL17MS016A04(A14P,D6 5G,S82aN,K83R,Q108L)) (SEC ID N°: 805)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS3056 (IL17MS016A04(A14P,I4 8V,G74S,K83R,Q108L)) (SEC ID N°: 806)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNKNTLYLQMSS LRAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS3057 (IL17MS13B03 + E1D S11L A14P D16G N29F T40A N61D A74S D79Y D82aN K83R L108Q) (SEC ID N°: 807)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSINWFGWFRQAPG KEREFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
IL17MS3058 (IL17MS16A04 + A14P I48V D65G G74S S82aN K83R A84P L108Q) (SEC ID N°: 808)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGDSIYYAVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS3059 (IL17MS16A04 + E1D A14P I48V D55E D65G G74S S82aN K83R A84P Q108L) (SEC ID N°: 809)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS

Figura 7 (continuación):

<p>IL17MS3060 (IL17MS04G01 + E1D, A14P, Q18L, A74S, E81Q, K83R, A84P, Q108L) (SEC ID N°: 810)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAIEGYSSGGTYYSSEAHWGQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3061 (IL17MS04G01 + E1D, A14P, Q18L, T23A, A74S, E81Q, K83R, A84P, Q108L) (SEC ID N°: 811)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAP GKQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCAAIEGYSSGGTYYSSEAHWGQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3062 (IL17MS16A04 + A14P, I48V, D55E, D65G, G74S, S82aN, K83R, A84P, Q108L) (SEC ID N°: 812)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3063 (C132.IL17MS16A04 + E1D, A14P, D55E, D65G, G74S, S82aN, K83R, A84P, Q108L) (SEC ID N°: 813)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3064 (C132.IL17MS16A04 + E1D, A14P, I48V, S56T, D65G, G74S, S82aN, K83R, A84P, Q108L) (SEC ID N°: 814)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGDTIYYAVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3065 (IL17MS16A04 + E1D, A14P, S56T, D65G, G74S, S82aN, K83R, A84P, Q108L) (SEC ID N°: 815)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGDTIYYAVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3066 (IL17MS13B03 + E1D, S11L, A14P, D16G, N29S, T40A, N61D, A74S, D79Y, D82aN, K83R, Q108L) (SEC ID N°: 816)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWFGWFRQAPG KEREFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLLTVSS</p>

Figura 7 (continuación):

<p>IL17MS3067 (IL17MS13B03 + E1D, S11L, A14P, D16G, N29S, F34M, T40A, N61D, A74S, D79Y, D82aN, K83R, Q108L) (SEC ID N°: 817)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAP GKREFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLTVTVSS</p>
<p>IL17MS3068 (IL17MS13B03 + S11L, A14P, D16G, N29S, F34M, T40A, N61D, A74S, D79Y, D82aN, K83R, Q108L) (SEC ID N°: 818)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAP GKREFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDN SKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLTVTVSS</p>
<p>IL17MS3069 (IL17MS13E02 + A14P, K71R, A74S, G75K, I76N, M78L, K83R, S100dA, Q108L) (SEC ID N°: 819)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGLTVTVSS</p>
<p>IL17MS3070 (IL17MS13E02 + E1D, A14P, K71R, A74S, G75K, I76N, M78L, K83R, S100dA, Q108L) (SEC ID N°: 820)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGLTVTVSS</p>
<p>IL17MS3071 (IL17MS13E02 + A14P, M34L, K71R, A74S, G75K, I76N, M78L, K83R, S100dA, Q108L) (SEC ID N°: 821)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDALGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGLTVTVSS</p>
<p>IL17MS3072 (IL17MS13E02 + E1D, A14P, M34L, K71R, A74S, G75K, I76N, M78L, K83R, S100dA, Q108L) (SEC ID N°: 822)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDALGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGLTVTVSS</p>

Figura 7 (continuación):

<p>IL17MS3073 (C132.IL17MS04G01 + E1D, A14P, Q18L, E81Q, K83R, A84P, Q108L) (SEC ID N°: 823)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNANTVYLMNS LRPEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSEAHWGQGLTVTVSS</p>
<p>IL17MS3074 (IL17MS04G01 + E1D, A14P, Q18L, T23A, E81Q, K83R, A84P, Q108L) (SEC ID N°: 824)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAP GKQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNANTVYLMNS SLRPEDTAVYYCAAIEIGYYSGGTYYSEAHWGQGLTVTVSS</p>
<p>IL17MS3075 (IL17MS13B03 + E1D, S11L, A14P, D16G, N29S, F34M, T40A, N61D, D79Y, D82aN, K83R, Q108L) (SEC ID N°: 825)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAP GKREFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNANTVYLMNS MNSLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGLTVTVSS</p>

Figura 8:

<p>IL17MS3076 (SEC ID N°: 826)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKERE  FVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDT  AVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSE  VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE  WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTA  VYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ  PGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKEREFVAGIRWSDAY  TEYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCVLDLST  VRYWGQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3077 (SEC ID N°: 827)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKE  REFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPE  DTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG  GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG  SGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI  GGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR  LSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREFVAAISGSGDDTYADSVK  GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDAN  DYENWGQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3078 (SEC ID N°: 828)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKERE  FVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDT  AVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSE  VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE  WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTA  VYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ  PGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREFVAAISGSGDDTY  YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCATRRGLY  YVWDANDYENWGQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3079 (SEC ID N°: 829)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKE  REFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPE  DTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG  GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG  SGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI  GGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR  LSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKEREFVAGIRWSDAYTEYADS  VKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWG  QGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3080 (SEC ID N°: 830)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQ  RELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDT  AVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSE  VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE  WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTA  VYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSS</p>
<p>IL17MS3081 (SEC ID N°: 831)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKG  LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPED  TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL  VQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQRELVALIFSGGS  ADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAIEIGY  YSGGTYYSSEAHWGQGTLLTVSS</p>

Figura 8 (continuación):

<p>IL17MS3082 (SEC ID N°: 832)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQ RELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDT AVYYCAAIEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISGSGESIYY AVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTADQEFGYL RFRSEYWGQGTTLTVSS</p>
<p>IL17MS3083 (SEC ID N°: 833)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPGKE REFIGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ GGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQRELVALIFSGGSADY ADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAIEIGYYSG GTYYSSEAHWGQGTTLTVSS</p>
<p>IL17MS3084 (SEC ID N°: 834)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPGKE REFIGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ GGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKEREFVAGIRWSDAYT EYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCVLDLSTV RYWGQGTTLTVSS</p>
<p>IL17MS3085 (SEC ID N°: 835)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKE REFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISGSGESIYYAVSEK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRS EYWGQGTTLTVSS</p>
<p>IL17MS3086 (SEC ID N°: 836)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSSYVVGWFRQAPGKE REFIGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ GGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRLQAPGKEREFVAAISGSGDDTY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCATRRGLYY VWDANDYENWGQGTTLTVSS</p>

Figura 8 (continuación):

<p>IL17MS3087 (SEC ID N°: 837)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLQRQAPGKERE  FVAAISGSGDDTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDT  AVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGLVTVSSGGGGSGGGSE  VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE  WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTA  VYYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ  PGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISGSGESIYY  AVSEKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTADQEFGL  RFRSEYWGQGLVTVSS</p>
<p>IL17MS3091 - una variante etiquetada Myc-HIS (SEC ID N°: 838)</p>	<p>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKE  REFIGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDT  AVYYCTADQEFGLRFRSEYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQ  LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEW  VSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAV  YYCTIGGSLSRSSQGLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP  GGSLRLSCAASGRTYDAMGWLQRQAPGKEREFVA AISGSGDDTY  ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCATRRGLYY  VWDANDYENWGQGLVTVSSGAAEQKLISEEDLN GAAHHHHHH</p>

Figura 9:

IL-17A-6His humana (SEC ID N°: 694)	GITIPRNP GCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDY YNRST SPWNLHRNEDPERYP SVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQ EILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVAHHHHHH
IL-17F-6His humana (SEC ID N°: 695)	RKIPKVGHTFFQKPESC PPVPGGSMKLDIGIINENQRVSM SRNIESRST SPWNYT VTWDPNRY PSEVVQAQCRNLGCINAQ GKEDISMNSVPIQQ ETLVVRRKHQGC SVSFQLEKVLVTVGCTCVTPVIHHVQH HHHHHH
IL-17A-6His de Cynomolgus (SEC ID N°: 696)	GIAIPRNSGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTSTNPKRSSDY YNRST SPWNLHRNEDPERYP SVIWEAKCRHLGCVKADGNVDYHMNSVPIQQ EILVLRREPRHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVAHHHHHH
IL-17F-6His de Cynomolgus (SEC ID N°: 697)	RKIPKVGHTFFQKPESC PPVPEGSMKLDIGIINENQRVSM SRNIESRST SPWNYT VTWDPNRY PSEVVQAQCKHLGCINAQ GKEDISMNSVPIQQ ETLVLR RKHQGC SVSFQLEKVLVTVGCTCVTPVIHHVQH HHHHHH
IL-17A-6His de Tití (SEC ID N°: 698)	SPQNP GCPNAEDKNFPRTVMVNLNIRNRNTNSKRASDY YNRSSSPW NLHRNEDPERYP SVIWEAKCRHLGCVDADGNVDYHMNSVPIQQEIL VLRREPRHCTNSFRLEKMLVSVGCTCVTPIVRHVAHHHHHH
IL-17F-6His de Tití (SEC ID N°: 699)	QRVPKEGQTFQKPESC PSVPEGSLKLDLGIINANQRVPLSRNIERRST SPWNYT VTWDPNRY PSEVVQAQCRHLGCVNAQ GKEDIFMNSVPIQQ ETLVLR RKHQGC SVSFQLEKLLVTVGCTCVKPLIHHVHH HHHHHH
IL-17A-6His de Cobaya (SEC ID N°: 700)	GIPIPRNP GCP TATEGKNFLQNVKLNLSIFNPLTQNVNSRRSSDY YKRS TSPWTLHRNENPNRY PPVIWEAECRYSGCVNAAGKEDH HVSSVPIQQ EILVLQREPQNCPLSFRLEKMKVTVGCTCVTPIVRHVGH HHHHHH
IL-17F-6His de rata (SEC ID N°: 701)	RRNPKVGLSALQKAGNCP LEDNSVRVDIRIFNQNGISVPRDFQNR SSPWDYNITRDPDRFPSEIAEAQCRHSGCINAQ GQEDGSMNSVPIQQE ILVLRREPQGC SNFRLEKMLIKVGCTCVTPIVHHA AHHHHHH
IL-17A-6His de ratón (SEC ID N°: 702)	AIPQSSACPNTEAKDFLQNVKVN LKVFNSLGAKVSSRRPSDY LNRST SPWTLHRNEDPDRYP SVIWEAQCRHQRCVNAEGKLDH HMNSVLIQQ EILVLKREPESC PFTFRVEKMLVGVGCTCVASIVRQA AHHHHHH
IL-17F-6His de ratón (SEC ID N°: 703)	RKNPKAGVPALQKAGNCP LEDNTVRVDIRIFNQNGISV PREFERQNR SSSPWDYNITRDPHRFPSEIAEAQCRHSGCINAQ GQEDSTMNSVAIQQ EILVLRREPQGC SNFRLEKMLLKVGCTCVKPIVHQ AHHHHHH
FAB01-6His, cadena ligera (SEC ID N°: 704)	EIVLTQSPG TLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPC TFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
FAB01-6His, cadena pesada (SEC ID N°: 705)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGL EWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRVEDT AVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THHHHHH
mAb02, cadena ligera (SEC ID N°: 706)	EIVLTQSPG TLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPC TFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 9 (continuación):

<p>mAb02, cadena pesada (SEC ID N°: 707)</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGL  EWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDT  AVYYCVRDYYDILTDYYIHYYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFP  LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVL  QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK  THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED  PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN  GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ  VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL  TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
--	--

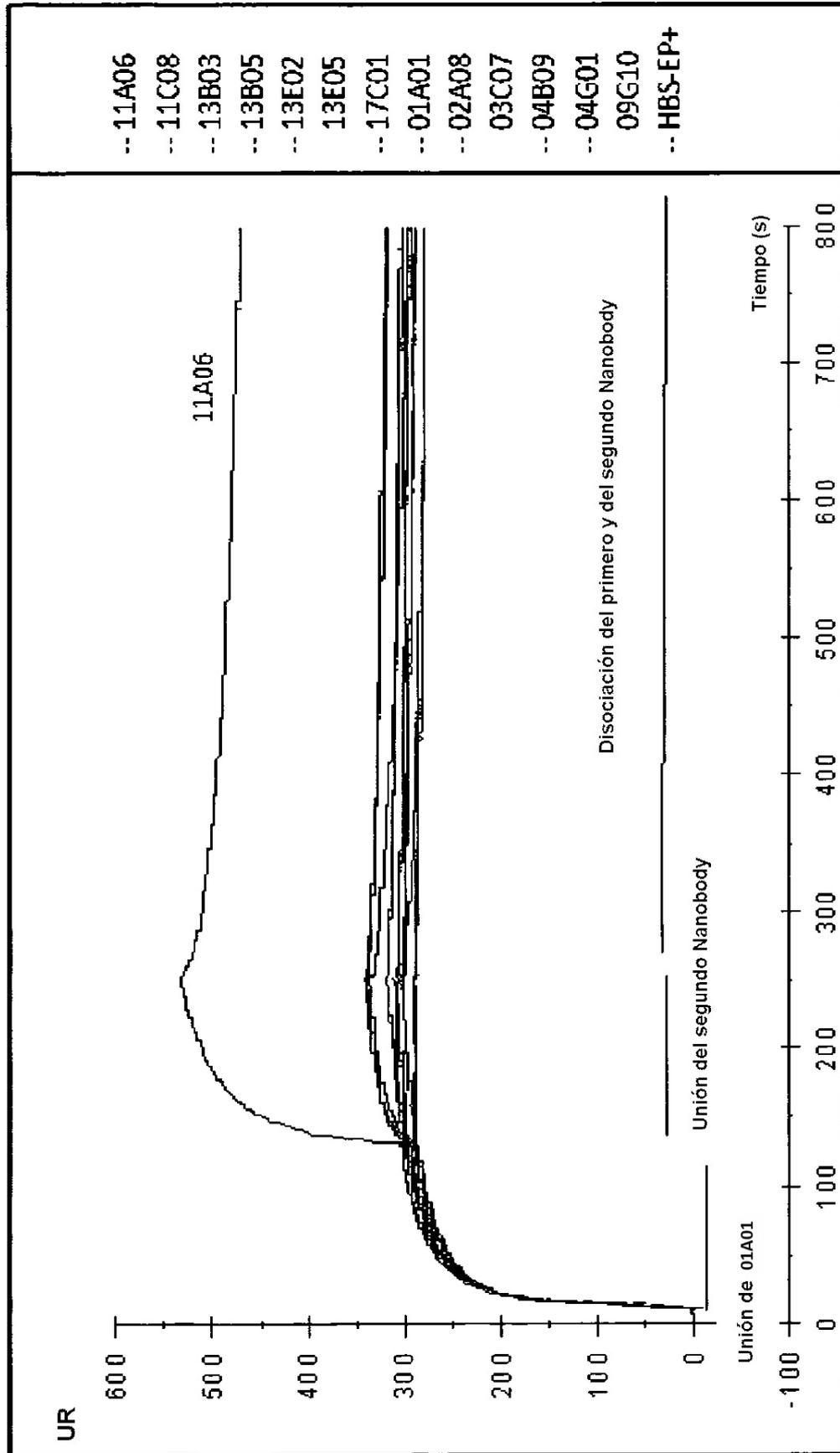


Figura 10:

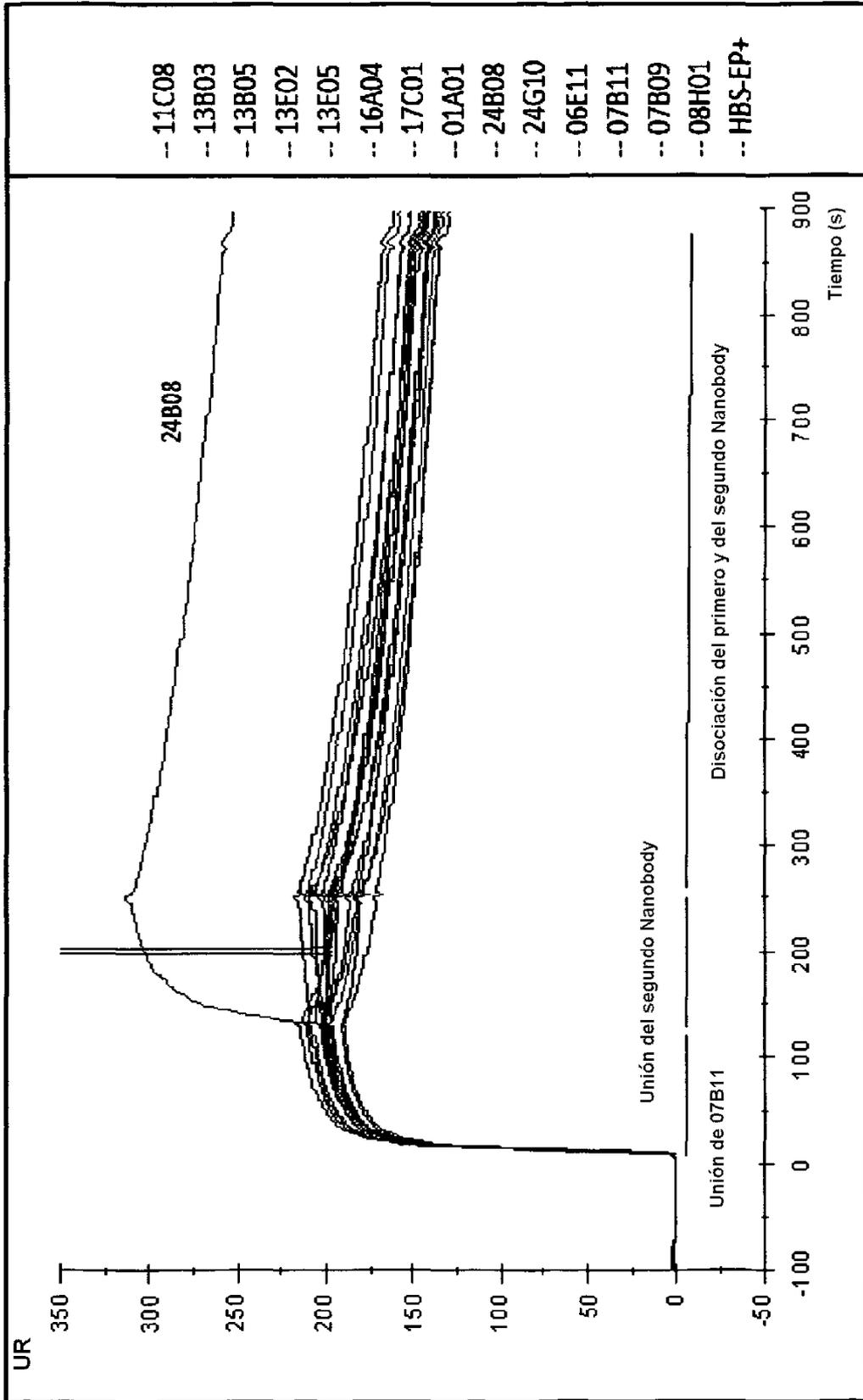
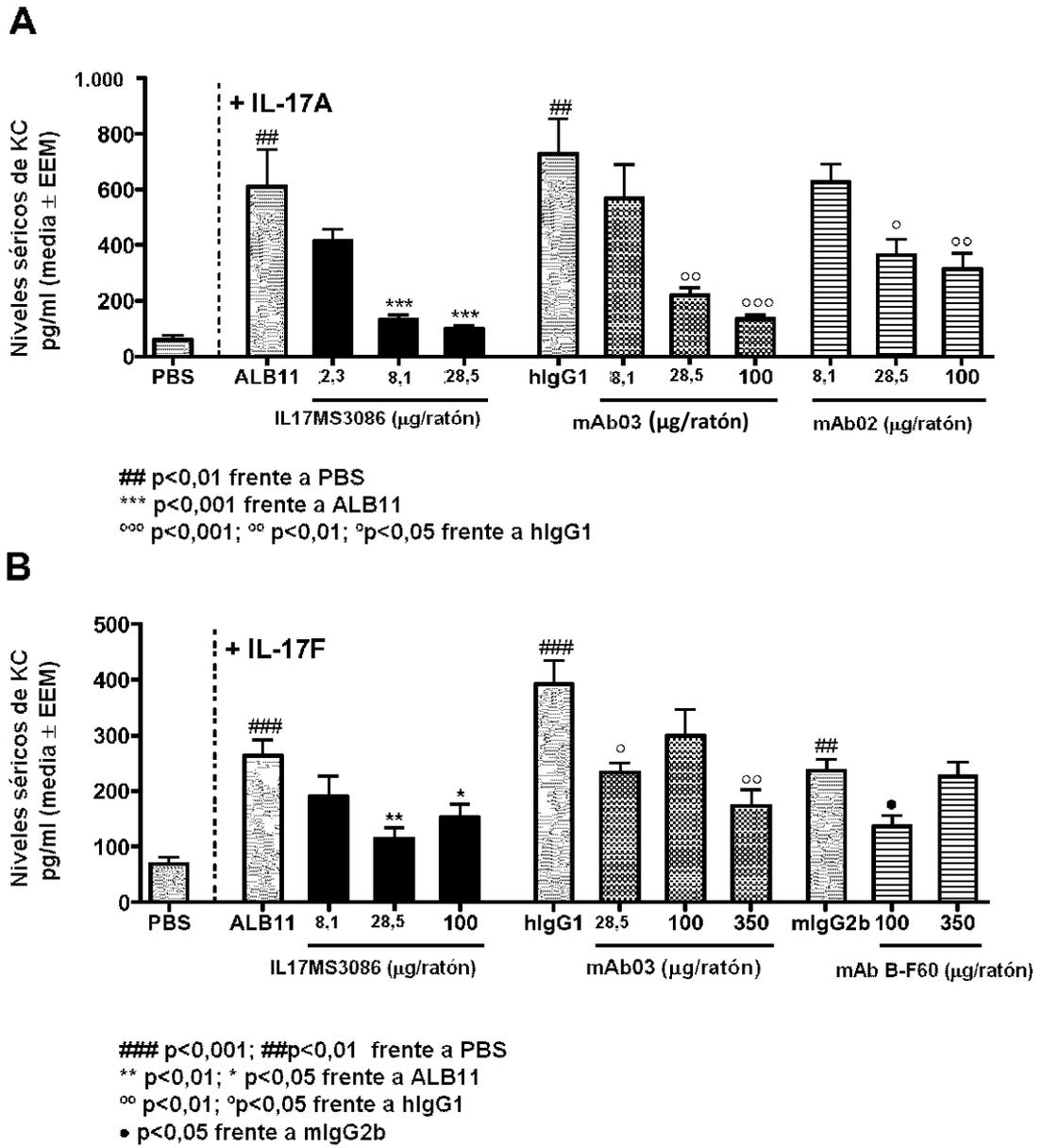


Figura 11:

Figura 12:



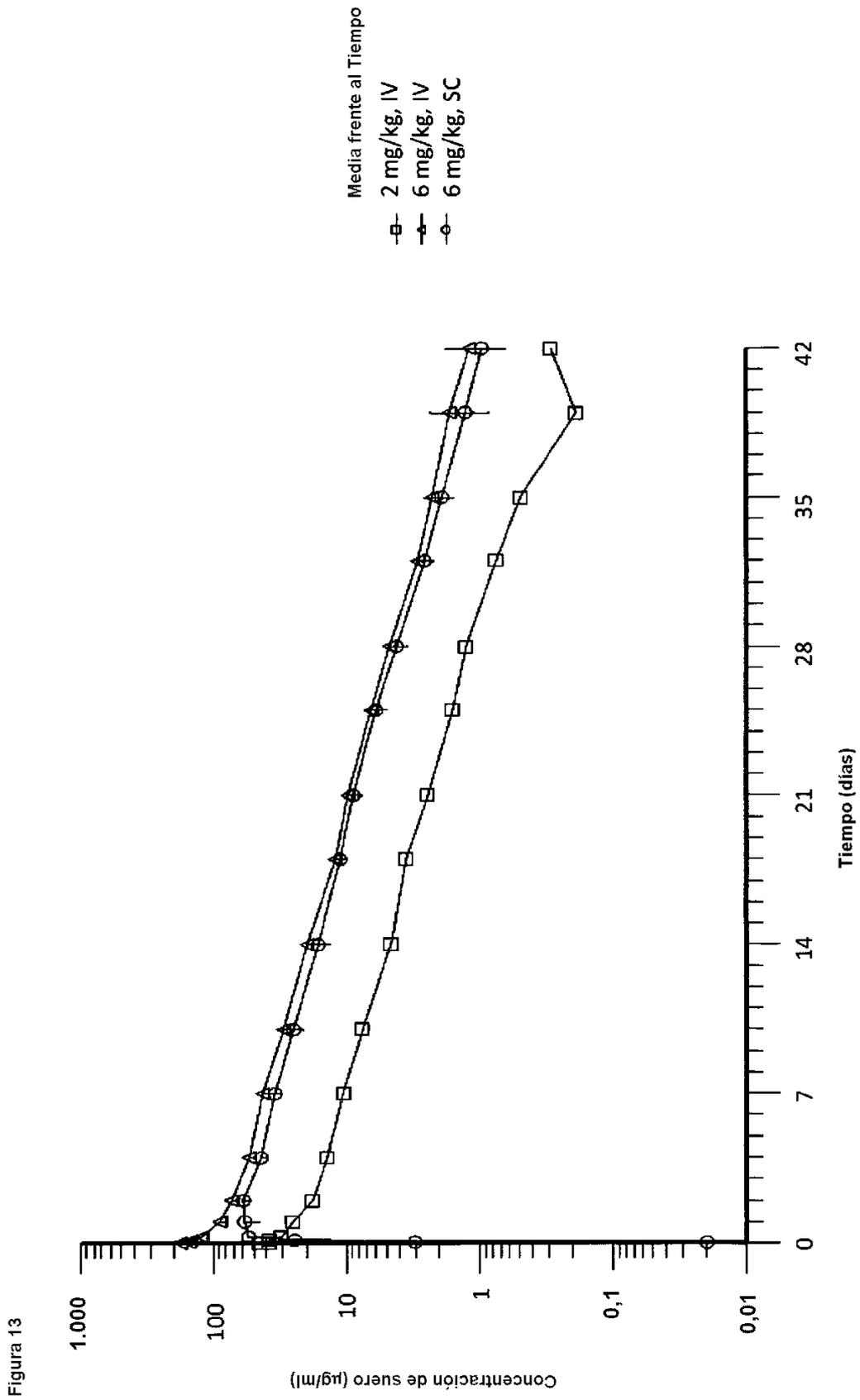


Figura 14

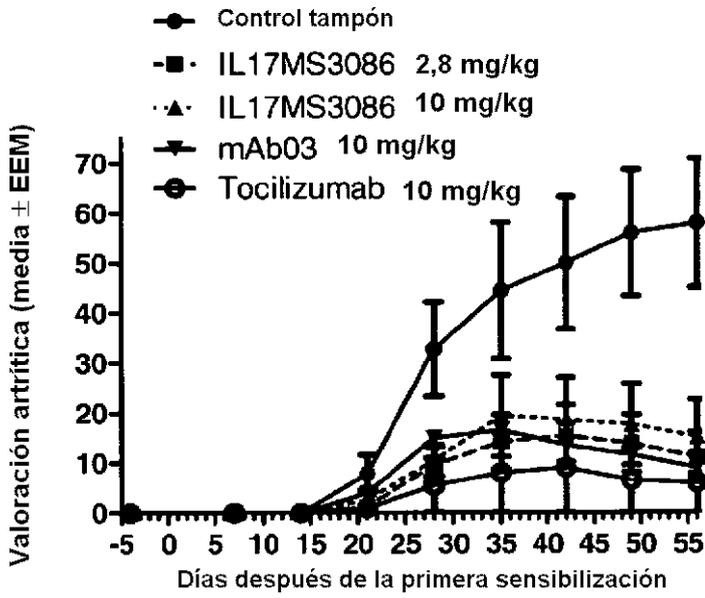


Figura 15

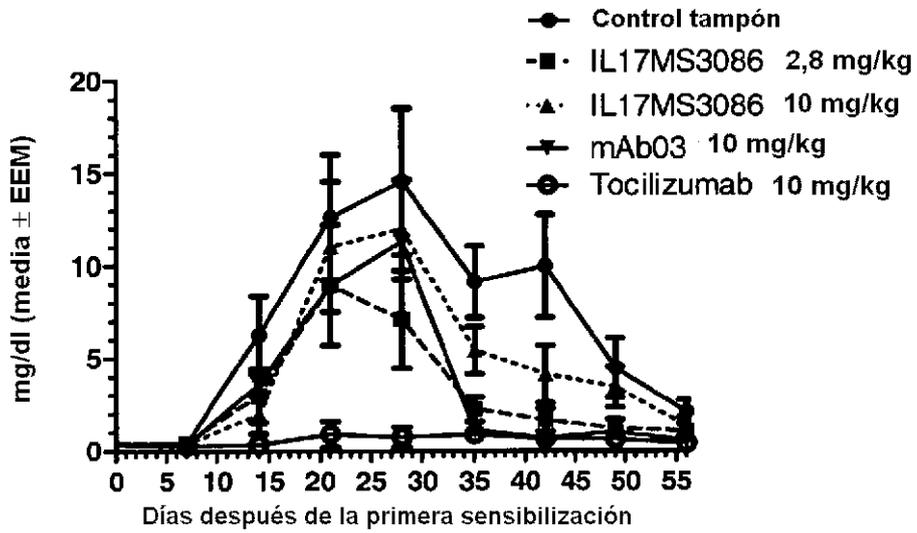
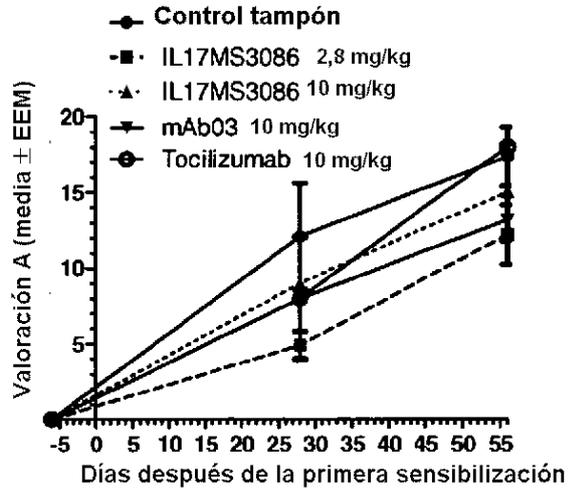


Figura 16

A



B

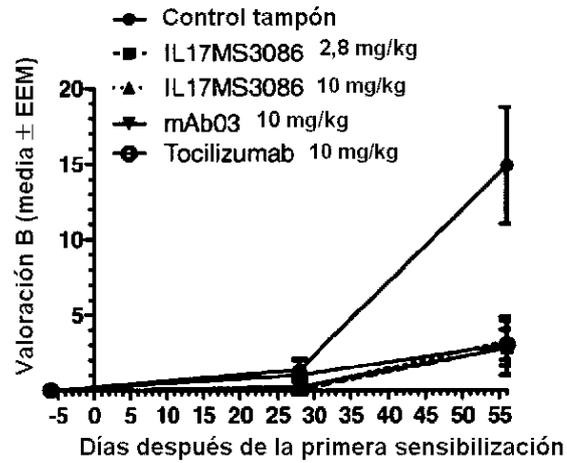


Figura 17

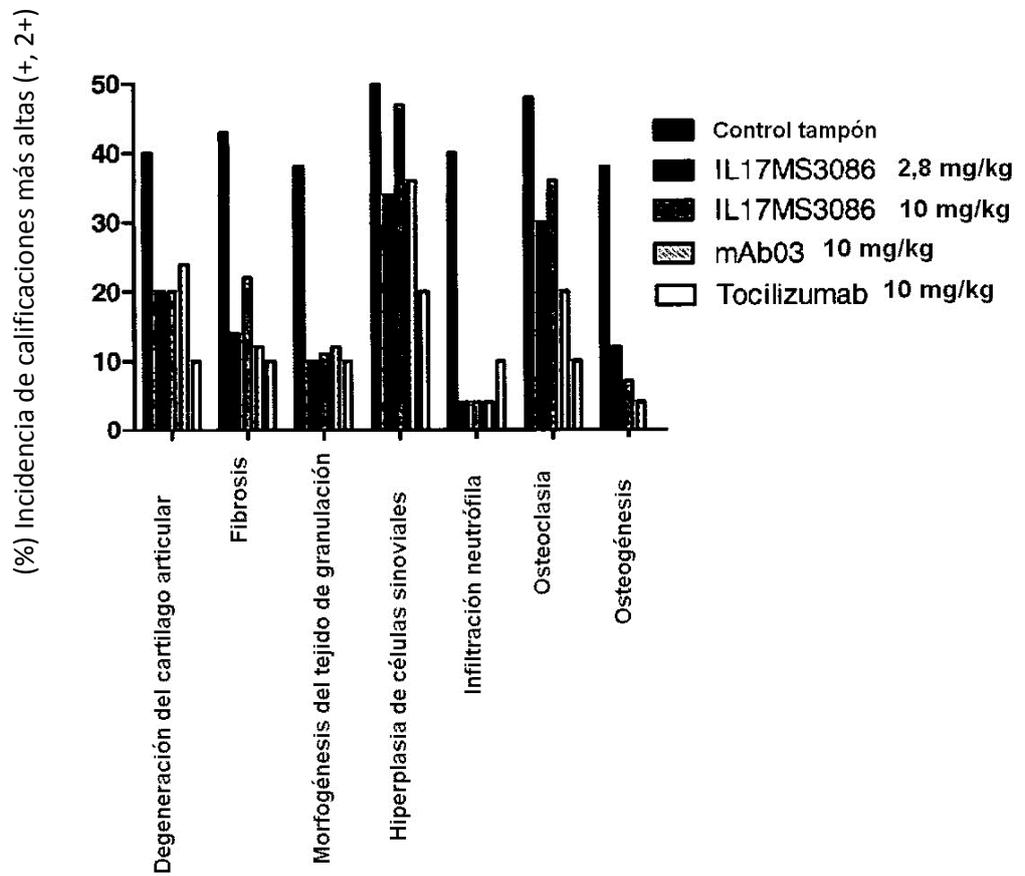


Figura 18

