

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 669 984**

(51) Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/14 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2012 PCT/EP2012/070736**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13057241**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2012 E 12775247 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2768859**

(54) Título: **Antagonistas de IL17C para el tratamiento de trastornos inflamatorios**

(30) Prioridad:

**19.10.2011 EP 11185763
19.10.2011 US 201161548744 P**

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

29.05.2018

(73) Titular/es:

**MORPHOSYS AG (50.0%)
Lena-Christ-Strasse 48
82152 Planegg-Martinsried, DE y
GALAPAGOS N.V. (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**BÜLTMANN, ANDREAS;
MÜHLBACHER, ROBERT;
GARCIA, TERESA;
BRYS, REGINALD CHRISTOPHE XAVIER;
NELLES, LUC y
CONRATH, KATJA**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 669 984 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

Antagonistas de IL17C para el tratamiento de trastornos inflamatorios

Campo de la invención

La presente solicitud se refiere a antagonistas de IL17C para uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, tales como la artritis. Son antagonistas de IL17C ejemplares los anticuerpos específicos de IL17C o sus fragmentos, tales como los anticuerpos anti-IL17C humanos.

Antecedentes

La IL17C es un homodímero con uniones disulfuro segregado de la familia de las proteínas IL17. Se ha demostrado *in vitro* que la IL17C estimula la liberación de TNF- α e IL-1 β de la estirpe celular monocítica THP-1 (Li et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. UU. EE. 97, 773-8). La IL17C puede inducir la expresión del ARNm de citocinas inflamatorias tales como IL-1 β , IL-6 e IL-23 en células de exudado peritoneal (PECS, por sus siglas en inglés) y la estirpe celular 3T3 (Yamaguchi et al. (2007) J. Immunol. 179, 7128-36. Las células T CD4+ *in vivo* transducidas con IL17C exacerbaron la artritis inducida por colágeno (CIA, por sus siglas en inglés) en ratones y los ratones reconstituidos con células de médula ósea transducidas con IL17C experimentaron artritis inducida por colágeno grave. Se indicó que la IL17C se unía a receptor E de la IL-17 (IL17RE/Fc) y parecía que activaba NF- κ B (Calhoun (2007) Tesina de licenciatura: Generation of proof of concept molecules: Neutralizing monoclonal antibodies to IL17C; Universidad Estatal de Oregón, Honours College de la Universidad; Gaffen (2009) Nat Rev. Immunol 9, 556-67) y también se indicó que afectaba al miembro de la familia IkappaB nuclear, IKB ζ , en la activación de células Th17 en ratones deficientes en IL17C (Chang et al. (2011) Immunity 35, 611-621). La expresión de la IL17C en tejido normal parece estar restringido a riñón adulto y fetal. La expresión del ARNm de la IL17C en las patas artríticas de ratones con CIA es muy elevada. Hwang et al., describen la expresión de la IL17C en células mononucleares de fluido sinovial y sangre periférica de pacientes con artritis reumatoide (Hwang & Kim (2005) Mol Cells 19, 180-184).

La patente internacional WO 99/060127 describe la clonación de IL17C (PRO1122). La patente internacional WO 99/060127 asocia vagamente ciertos trastornos con IL17C, incluyendo la artritis (por ejemplo, artrosis, artritis reumatoide, artritis psoriásica), septicemia, colitis ulcerosa, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, artritis de células gigantes, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjogren. También se considera que los compuestos de la patente internacional WO 99/060127 pueden usarse para tratar varias enfermedades, incluyendo las caracterizadas por la sobreexpresión y/o activación de los genes asociados a la enfermedad identificados en la presente memoria. Sin embargo, no se proporciona prueba experimental para esta función especulativa de la IL17C. Lo mismo se aplica para la patente internacional WO 2005/065711.

Además, Yamaguchi et al., (Yamaguchi et al., The Journal of Immunology, 2007, 179: 7128:7136) establecieron la expresión del ARNm de la familia de la IL17 completa e identificaron que no sólo la IL17A sino también la IL17B e IL17C se sobreexpresaban en las células artríticas. Ramirez-Carrozzi et al., (Ramirez-Carrozzi et al., (2011) Nature Immunol. 12(12) 1159-1166) describen que los ratones IL-17C k/o muestran una respuesta más débil al imiquimod y menos inflamación y engrosamiento epidérmico y postula una potencial función de la IL17C en la patogénesis de la psoriasis.

La presente invención demuestra por primera vez en experimentos *in vivo* que los anticuerpos específicos para IL17C son muy eficaces en el tratamiento de trastornos inflamatorios.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado específico para IL17C para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, en donde dicho trastorno inflamatorio es inflamación pulmonar, artritis reumatoide y/o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), en donde la IL17C consiste en los aminoácidos de la SEQ. ID No.: 181 y en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de la IL17C a la IL17RE.

Preferiblemente, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado específico para IL17 es un anticuerpo monoclonal.

Leyendas de las figuras

La figura 1A muestra el ensayo establecido para un ensayo de la interacción del receptor. Las proteínas de fusión con DEC (dominio extracelular) de los receptores de la IL17 se recubrieron en una placa de 384 pozos Multi-array®. Se aplicó IL17C de ratones biotinilados y se detectó vía estreptavidina.

La figura 1B muestra los resultados del ensayo de interacción de los receptores mostrado en la figura 1A. Se encontró claramente que la IL17C se unía a IL17RE/Fc de ratón, pero no a IL-17RB ratón u otro receptor irrelevante.

La figura 1C muestra los resultados del ensayo de interacción de los receptores mostrado en la figura 1A. Ninguno de los tres anticuerpos de la técnica anterior inhibe la unión de IL17C de ratón a IL17RE/Fc de

ratón.

La figura 2 muestra los resultados del control de calidad basados en cromatografía de exclusión por tamaños (SEC, por sus siglas en inglés).

5 La figura 3 muestra los resultados de la determinación de EC₅₀ en ELISA. Se valoraron todos los anticuerpos IgG2a humanos quiméricos-de ratón quiméricos, purificados, en IL17C de ratón partiendo de una concentración 100 nM.

10 La figura 4 muestra afinidades monovalentes de anticuerpos anti-IL17C. Se determinaron las afinidades por valoración de equilibrio de disolución (SET, por sus siglas en inglés) usando fragmentos Fab.

15 La figura 5 muestra los valores IC₅₀ determinados en el ensayo de la inhibición de receptor E de la IL-17 descrito en el ejemplo 11.

20 La figura 6 muestra los resultados de un ensayo de estabilidad de suero de ratón. 11 IgG purificadas presentaron rendimientos de producción aceptables y unión específica a IL17C de ratón después de 24 h de incubación con suero de ratón.

25 La figura 7 muestra los resultados de la administración de MOR12743 y MOR12762 en la puntuación clínica en el protocolo de tratamiento del modelo de CIA de ratón comparado con vehículo, Enbrel® (etanercept) y un anticuerpo de control (MOR03207).

30 La figura 8 muestra los resultados de la administración de MOR12743 y MOR12762 en el ABC (área bajo la curva) de la puntuación clínica en el protocolo de tratamiento del modelo de CIA de ratón comparado con vehículo, Enbrel® (etanercept) y un anticuerpo de control (MOR03207).

35 La figura 9 muestra los resultados de la administración de MOR12762 en la puntuación de Larsen en el protocolo de profilaxis del modelo de CIA de ratón comparado con un anticuerpo de control (MOR03207).

40 La figura 10 muestra los resultados de la administración de MOR12762 o MOR12743 en la selección de células inflamatorias en BALF en un modelo de ratón de neutrofilia pulmonar aguda comparado con un anticuerpo de control (MOR03207).

45 La figura 11 muestra los resultados de la caracterización de la expresión de la IL17C usando qRT-PCR. Se detectaron niveles aumentados de expresión de IL17C en muestras de tejido pulmonar procedentes de donadores con enfermedades respiratorias inflamatorias diagnosticadas en comparación con los niveles de expresión de la IL17C en las muestras de control. Se analizaron muestras de 5 donadores individuales para cada grupo.

50 La figura 12 muestra el efecto de anticuerpos neutralizantes de MOR1243 sobre el grosor epidérmico en modelo de ratón de tipo psoriasis de imiquimod (IMQ).

55 La figura 13A muestra los resultados del ensayo RT-PCR cuantitativo de expresión de ARNm de IL17C en queratinocitos epidémicos humanos tratados durante 2 h, 6 h, 24 h o 48 h con medio solo, IL-1 (10 ng/mL), TNF (10 ng/mL), IL-17A (250 ng/mL) o combinaciones de estos factores desencadenantes.

60 La figura 13B muestra los resultados del ensayo RT-PCR cuantitativo de expresión de ARNm de IL17C en queratinocitos epidémicos humanos tratados durante 2 h, 6 h o 24 h con medio solo o varios ligandos TLR: ligando LPS de TLR4 (1 µg/mL), ligando flagelina de TLR5 (1 µg/mL), ligando guardiquimod de TLR7 (4 µg/mL), ligando CL097 de TLR7/8 (10 µg/mL) y ligando de TLR9 CpG ODN 2116 (10 µM).

Descripción detallada de la invención

65 El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La presente invención demuestra que la IL17C es una diana válida para el tratamiento de trastornos inflamatorios. Con respecto a esto, la invención proporciona, en un aspecto, métodos para usar un antagonista de IL17C para provocar un beneficio profiláctico o terapéutico en el tratamiento de trastornos inflamatorios.

70 La presente descripción proporciona métodos terapéuticos que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de IL17C a un individuo con necesidad de dicho tratamiento. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad de un antagonista de IL17C necesaria para obtener la respuesta biológica deseada. Según esto, la cantidad terapéutica eficaz es la cantidad de un antagonista de IL17C necesaria para tratar y/o prevenir un trastorno inflamatorio.

75 Los términos "trastorno inflamatorio" o "enfermedad inflamatoria" se usan indistintamente y como se usan en la presente memoria se refieren a cualquier anomalía asociada a inflamación. Ejemplos de trastornos asociados a inflamación incluyen: acné común, artritis, tal como artritis reumatoide, asma, enfermedades autoinmunitarias,

prostatitis crónica, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), glomerulonefritis, hipersensibilidades, enfermedades del intestino inflamado, enfermedad pélvica inflamatoria, daño por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplante, vasculitis, cistitis intersticial y septicemia. Los trastornos inflamatorios pueden ser crónicos o agudos.

- 5 Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen: espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, diabetes sacaria tipo I, gastritis, síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, síndrome de piernas inquietas, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico y colitis ulcerosa.

La artritis puede manifestarse como la forma principal de una enfermedad. Este es el caso, por ejemplo, de la artrosis, artritis reumatoide, artritis séptica, gota y pseudogota, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still y espondilitis anquilosante. Otras formas de artritis son secundarias a otra enfermedad, por ejemplo, síndrome de Ehlers-Danlos, sarcoidosis, púrpura de Henoch-Schönlein, artritis psoriásica, artritis reactiva, hemocromatosis, hepatitis, granulomatosis de Wegener (y otros síndromes de vasculitis), enfermedad de Lyme, fiebre mediterránea familiar, hiperinmunoglobulinemia D con fiebre recurrente, síndrome periódico asociado a receptor de TNF y enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

- 10 15 El término "inflamación pulmonar" incluye cualquier enfermedad pulmonar inflamatoria, bronquitis crónica aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, síndrome de Goodpasture y cualquier afección pulmonar en que los glóbulos blancos puedan desempeñar una función que incluye, pero no se limita a, fibrosis pulmonar idiopática y cualquier otra enfermedad pulmonar autoinmunitaria.

20 25 El término "IL17C" se refiere a una proteína conocida como interleucina 17C (identificada en el Comité de Nomenclatura de Genes de HUGO (HGNC, por sus siglas en inglés) por las bases de datos ID 5983 y en Genoma del ratón Informática (MGI, por sus siglas en inglés) por ID 2446486). La IL17C en algunas publicaciones más antiguas se refiere como CX2 o IL-21, sin embargo, no debe confundirse con citocina IL-21, que se expresa de manera específica en células T CD4⁺ activadas, pero no la mayoría de otros tejidos (Parrish-Novak et al (2000). Nature 408 (6808): 57-63). La IL-21 humana se localiza en el cromosoma 4 y se identifica en la base de datos HGNC por ID 6005. La IL17C humana se localiza en el cromosoma 16 y tiene la secuencia de aminoácidos de (UniProt Q9P0M4):

```
MTLLPGLLLFTWLHTCLAHHDPSLRGHPHSGTPHCYSAEELPLGQAPPHLA
RGAKGQALPVALVSSLEAASHRGRHERPSATTQCPVLRPEEVLEADTHQR
SISPWRYRVDTDEDRYPQKLAFAECLCRGCIDARTGRETAALNSVRLLQSLLV
LRRRPCSRDGSGLPTPGAFAFHTEFIHVPVGCTCVLPRSV (SEQ ID No.:181)
```

- 30 El término "IL17RA" se refiere a una proteína conocida como receptor A de interleucina 17. La IL17RA humana presenta la secuencia de aminoácidos de (UniProt Q96F46):

MGAARSPPSAVPGPLLGLLLLLLGVLAPGGASLRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTC
 DDSWIHPRNLTSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELS
 VLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRFTFSHVVDPDQEYEVTVHHLPKPIP
 DPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTPCMSSGSLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNES
 THYQILLTSFPHMENHSCFEHMHHIPAPRPEEFHQRSNVTLRLNLKGCCRHQVQIQ
 PFFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPIPDYMLWVYWFITGISILLGVSVILLIVCM
 TWRLAGPGSEKYSDDTKYTDLPAADLIPPLKPRKVWIYSAHDPLYVDVVLKFAQ
 FLLTACGTEVALDLLEEQAISEAGVMTWVGRQKQEMVESNSKIIVLCSRGTAKWQ
 ALLGRGAPVRLRCDHGKPVGDLFTAAMNMILPDFKRPAFCFGTYVVCFSEVSCDGD
 VPDLFGAAPRYPLMDRFEEVYFRIQDLEMFPQGRMHVGELSGDNYLRSPPGGRQL
 RAALDRFRDWQVRCPDWFECENLYSADDQDAPSLDDEEVFEEPLPPGTGIVKRAPL
 VREPGSQACLAIDPLVGEEGGAAVAKLEPHLQPRGQPAPQPLHTLVLAEEGALVA
 AVEPGPLADGAAVRLALAGEGEACPLLGSAGRNSVLFPLVDPEDSPLGSSTPMA
 SPDLLPEDVREHLEGMLSLFEQSLSCQAQGGCSRPMVLTDPTHYEEEQRQSV
 QSDQGYISRSSPQPPEGLTTEMEEEEEEQDPGKPALPLSPEDLESRLSLQRQLLFR
 QLQKNSGWDTMGSESEGPSA (SEQ ID No.:182)

El término "IL17RE" se refiere a una proteína conocida como receptor E de interleucina 17. La IL17RE humana presenta la secuencia de aminoácidos de (UniProt Q8NFR9):

MGSSRLAALLPPLLIVIDLSDSAGIGFRHLPHWNTRCPLASHTDDSFTGSSAYIPCRT
 WWALFSTKPCVRRVWHCSRCLCQHLLSGGSGLQRGLFHLLVQKSKKSTFKFYRR
 HKMPAPAQRKLLPRRHLSEKSHHISIPSPDISHKGLRSKRTQPSDPETWESLPRLDS
 QRHGGPEFSFDLLPEARAIRVTISSGPEVSVRCHQWALECEELSSPYDVQKIVSGG
 HTVELPYEFLLPCLCIEASYLQEDTVRRKKCPFQSWEAYGSDFWKSVHFTDYSQH
 TQMVMALTLRCPLKLEAACRQHDWHTLCKDLPNATARESDGWYVLEKVDLHPQL
 CFKFSFGNSSHVECPHQTSWNVSMQTQAQQQLILHFSSRMHATFSAAWSLPG
 LGQDTLVPPVYTVSQARGSSPVSDLIIPFLRPGCCVWWRSDVQFAWKHLLCPDVS
 YRHLGLLALLALLTLLGVVLAUTCRRPQSGPGPARPVLLHAADSEAQRRLVGALA
 ELLRAALGGGRDVIVDLWEGRHVARVGPLWLWAARTRVAREQGTVLLLWSGADL
 RPVSGPDPRAAPLLALLHAAPRPLLLAYFSRLCAKGDIPLRPRYRLLRDLPR
 LRALDARPFAEATSWGRLGARQRRQSRLELCRSLEREAARLADLG (SEQ ID
 No.:183)

5
 Un "antagonista de IL17C" y un "antagonista de IL17C", como se usa en la presente memoria, se refieren a antagonistas de IL17C en el sentido más amplio. Se incluye cualquier molécula que inhiba la actividad o la función de la IL17C o que por cualquier otro modo ejerza un efecto sobre la IL17C. El término antagonista de IL17C incluye, pero no se limita a, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que se unen específicamente a IL17C, ácidos nucleicos inhibitorios específicos para IL17C o moléculas orgánicas pequeñas específicas para IL17C. También dentro del significado del término antagonista de IL17C están anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que se unen específicamente al receptor de IL17C, ácidos nucleicos inhibitorios específicos para el receptor de IL17C o moléculas orgánicas pequeñas específicas para el receptor de IL17C. El término antagonista de IL17C también se refiere a moléculas de andamiaje no anticuerpos, tales como andamiajes de fibronectina, anquirinas, maxicuerpos/avímeros, moléculas procedentes de proteína A, anticalinas, afilinas, miméticos de epítopo de proteína
 10
 15

(los PEM, por sus siglas en inglés) o similares.

Los ácidos nucleicos inhibitorios incluyen, pero no se limitan a, ADN complementario, oligonucleótidos formadores de triplex, secuencias guía externas, ARNip y microARN. Los ácidos nucleicos inhibitorios útiles incluyen los que reducen la expresión de ARN que codifica IL17C por al menos 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 95 por ciento comparado con controles. Los ácidos nucleicos inhibitorios y los métodos para producirlos son conocidos en la técnica. El software de diseño de ARNip está disponible.

Las moléculas orgánicas pequeñas (las SMOL, por sus siglas en inglés) específicas para IL17C o el receptor de IL17C pueden identificarse por selección natural de productos o por selección de bibliotecas químicas. Típicamente, el peso molecular de las SMOL está por debajo de 500 Dalton, más típicamente de 160 Dalton a 480 Dalton. Otras propiedades típicas de las SMOL son una o más de las siguientes:

- El coeficiente de partición log P está en el intervalo de -0,4 a +5,6
- La refractividad molar es de 40 a 130
- El número de átomos es de 20 a 70

Para revisiones véase Ghose et al. (1999) J Combin Chem: 1, 55-68 y Lipinski et al (1997) Adv Drug Del Rev: 23, 3-25.

Un antagonista de IL17C para uso en la presente invención es un anticuerpo específico para IL17C. Dicho anticuerpo puede ser de cualquier tipo, tal como un anticuerpo murino, uno de rata, uno químérico, uno humanizado o uno humano. Un anticuerpo "humano" o fragmento de anticuerpo humano funcional se define por la presente como uno que no es químérico (por ejemplo, no "humanizado") y no de especie no humana (en total o en parte). Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo funcional humano puede proceder de un ser humano o puede ser un anticuerpo humano sintético. Un "anticuerpo humano sintético" se define en la presente memoria como un anticuerpo que tiene una secuencia procedente, en total o en parte, *in silico* de secuencias sintéticas que se basan en el análisis de secuencias conocidas de anticuerpos humanos. Un diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpos humanos o fragmento de la misma puede conseguirse, por ejemplo, analizando una base de datos de secuencias de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos humanos e ideando una secuencia de polipéptidos utilizando los datos obtenidos de ahí. Otro ejemplo de anticuerpo o fragmento de anticuerpo funcional humanos es uno que está codificado por un ácido nucleico aislado de una biblioteca de secuencias de anticuerpos de origen humano (es decir, estando dicha biblioteca basada en anticuerpos tomados de una fuente natural humana).

Un "anticuerpo humanizado" o fragmento de anticuerpo humanizado funcional se define en la presente memoria como uno que (i) procede de una fuente no humana (por ejemplo, un ratón transgénico que lleve un sistema inmunitario heterólogo), anticuerpo que esté basado en una secuencia de línea germinal humana o (ii) químérica, en donde el dominio variable procede de un origen no humano y el dominio constante procede de un origen humano o (iii) injertado con CDR, en donde las CDR del dominio variable son de un origen no humano, mientras uno o más entramados del dominio variable son de origen humano y el dominio constante (si hay) es de origen humano.

El término "anticuerpo químérico" o fragmento de anticuerpo químérico funcional se define en la presente memoria como una molécula de anticuerpo que presenta regiones de anticuerpo constantes procedentes de, o que corresponden a, secuencias encontradas en una especie y regiones de anticuerpo variables procedentes de otras especies. Preferiblemente, las regiones constantes de los anticuerpos procedentes, o que corresponden a, secuencias encontradas en seres humanos, por ejemplo, en la línea germinal humana o células somáticas y las regiones variables de los anticuerpos (por ejemplo, las regiones VH, VL, CDR o FR) procedentes de secuencias encontradas en un animal no humano, por ejemplo, un ratón, rata, conejo o hámster.

En un aspecto, puede realizarse unión de antígeno mediante "fragmentos" de un anticuerpo intacto. Ejemplos de fragmentos de unión incluidos dentro del término "fragmento de anticuerpo" de un anticuerpo incluyen un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; un fragmento F(ab)2, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo (dAb) de un solo dominio (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), que consiste en un dominio VH y una región determinante de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) aislada.

Un "fragmento de cadena única (scFv)" es una cadena de proteína sencilla en la que las regiones VL y VH se conectan para formar moléculas monovalentes (conocido como Fv de cadena única (scFv); véase, por ejemplo, Bird et al., (1988) Science 242:423-426 y Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883). Aunque los dos dominios VL y VH se codifican por genes separados, pueden unirse, usando métodos recombinantes, mediante un ligador peptídico artificial que permite que se hagan como una cadena de proteína única. Dichos anticuerpos de cadena única incluyen uno o más restos de unión de antígeno. Estos fragmentos de anticuerpo se obtienen usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia y los fragmentos se evalúan por su utilidad de la

misma manera que los anticuerpos intactos.

El término "aislado" se refiere a un compuesto que puede ser, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que esté sustancialmente exento de otros anticuerpos o fragmentos de anticuerpo con diferentes especificidades antigenicas. Además, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado puede estar sustancialmente exento de otro material celular y/o productos químicos.

El término "anticuerpo monoclonal" como se usa en la presente memoria se refiere a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra un sitio de unión único con una especificidad de unión única y afinidad por epítopos particulares.

Como se usa en la presente memoria, un anticuerpo "se une de manera específica a", "de manera específica se une a", es "específico a/para" o "reconoce de manera específica" un antígeno (aquí, IL17C) si dicho anticuerpo puede distinguir entre dicho antígeno y uno o más antígenos de referencia, puesto que la especificidad de unión no es una propiedad absoluta, sino relativa. El antígeno o los antígenos de referencia pueden ser uno o más antígenos estrechamente relacionados, que se usen como puntos de referencia, por ejemplo, IL17A o IL17B. En su forma más general (y cuando no se mencione referencia definida), "unión específica" se está refiriendo a la capacidad del anticuerpo para distinguir entre el antígeno de interés y un antígeno no relacionado, cuando se determina, por ejemplo, de acuerdo con uno de los siguientes métodos. Dichos métodos comprenden, pero no se limitan a, los métodos Western, pruebas ELISA, RIA, ECL, IRMA y barridos de péptidos. Por ejemplo, puede llevarse a cabo un ensayo ELISA clásico. La calificación puede llevarse a cabo por desarrollo de color clásico (por ejemplo, anticuerpo secundario con peroxidasa de rábano y tetrametilbenzidina con peróxido de hidrógeno). La reacción en algunos pozos se califica por la densidad óptica, por ejemplo, a 450 nm. El fondo típico (=reacción negativa) puede ser 0,1 de D. E.; la reacción positiva típica puede ser 1 de D. E. Esto significa que la diferencia positiva/negativa puede ser mayor que 10 veces. Típicamente, la determinación de la especificidad de unión se realiza usando no un único antígeno de referencia, sino un conjunto de aproximadamente tres a cinco antígenos no relacionados, tales como leche en polvo, BSA (albúmina de suero bovino), transferrina o similares. Adicionalmente, "unión específica" puede referirse a la capacidad de un anticuerpo para distinguir entre diferentes partes de su antígeno diana, por ejemplo, diferentes dominios o regiones de IL17C o el receptor de IL17C o entre uno o más restos de aminoácidos clave o tramos de restos de aminoácidos de IL17C o el receptor de IL17C.

"Competencia cruzada" significa la capacidad de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo u otro resto de unión de antígeno para interferir con la unión de otros anticuerpos, fragmentos de anticuerpo o restos de unión de antígeno a un antígeno específico en un ensayo de unión competitivo clásico. La capacidad o extensión en la que un anticuerpo, fragmento de anticuerpo u otro resto de unión de antígeno puede interferir con la unión de otro anticuerpo, fragmento de anticuerpo o restos de unión de antígeno a un antígeno específico y, por lo tanto, si se puede decir que haya competencia cruzada según la invención, puede determinarse usando ensayos de unión de competición clásicos. Un ensayo adecuado implica el uso de la tecnología Biacore (por ejemplo, usando el instrumento BIACore 3000 (Biacore, Uppsala, Suecia)), que puede medir la extensión de las interacciones usando tecnología de resonancia plasmónica de superficie. Otro ensayo para medir la competencia cruzada usa una propuesta basada en ELISA. Un procedimiento de alto rendimiento para anticuerpos "que se unen a epítopo" basados en su competencia cruzada se describe en la solicitud de patente internacional número WO 2003/48731. Hay competencia cruzada si el anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se investiga reduce la unión de uno de los anticuerpos descritos en la tabla 1 a IL17C por un 60 % o más, específicamente por 70 % o más y más específicamente por un 80 % o más y si uno de los anticuerpos descritos en la tabla 1 reduce la unión de dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo a IL17C por un 60 % o más, específicamente por un 70 % o más y más específicamente por un 80 % o más.

El término "epítopo" incluye cualquier región proteínácea que sea reconocida de manera específica por una inmunoglobulina o receptor de células T o interactúe de otro modo con una molécula. En general los epítopos son agrupaciones de moléculas superficiales químicamente activas tales como aminoácidos o cadenas laterales de carbohidratos o azúcares y en general pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Como apreciará un experto en la materia, prácticamente cualquier molécula a la que pueda unirse de manera específica un anticuerpo puede ser un epítopo. Un epítopo puede comprender los restos a los que se une el anticuerpo y puede ser "lineal" o "conformacional". El término "epítopo lineal" se refiere a un epítopo en donde todos los puntos de interacción entre la proteína y la molécula que interactúa (tal como un anticuerpo) se encuentran de manera lineal a lo largo de la secuencia primaria de aminoácidos de la proteína (continua). El término "epítopo conformacional" se refiere a un epítopo en el que los aminoácidos discontinuos que van juntos en conformaciones tridimensionales. En un epítopo conformacional, los puntos de interacción se encuentran por restos de aminoácidos en la proteína que están separados entre sí.

"Se une al mismo epítopo que" significa la capacidad de un anticuerpo, fragmento de anticuerpo u otro resto de unión de antígeno para unirse a un antígeno específico y teniendo el mismo epítopo que el anticuerpo de ejemplo. Los epítopos del anticuerpo de ejemplo y otros anticuerpos pueden determinarse usando técnicas de cartografía de epítopos. Las técnicas de cartografía de epítopos son conocidas en la técnica. Por ejemplo, los epítopos conformacionales se identifican fácilmente por determinación de la conformación espacial de los aminoácidos tales como, por ejemplo, intercambio de hidrógeno/deuterio, cristalográfia de rayos X y resonancia magnética nuclear

bidimensional.

También, como se usa en la presente memoria, una "inmunoglobulina" (Ig) se define por la presente como una proteína que pertenece a la clase IgG, IgM, IgE, IgA o IgD (o cualquiera de sus subclases) e incluye todos los anticuerpos convencionalmente conocidos y sus fragmentos funcionales. Un "fragmento funcional" de un

5 anticuerpo/inmunoglobulina se define por la presente como un fragmento de un anticuerpo/inmunoglobulina (por ejemplo, una región variable de una IgG) que retiene la región de unión del antígeno. Una "región de unión de antígeno" de un anticuerpo se encuentra típicamente en una o más regiones hipervariables de un anticuerpo, es decir, las regiones CDR-1, -2 y/o -3; sin embargo, las regiones de "entramado" también pueden desempeñar una función importante en la unión del antígeno, tal como proporcionando un andamiaje para las CDR. Preferiblemente, la "región de unión de antígeno" comprende al menos 4 a 103 restos de aminoácidos de cadena variable ligera (VL) y 5 a 109 de la cadena variable pesada (VH), más preferiblemente 3 a 107 restos aminoácido de VL y 4 a 111 de VH y en particular se prefieren las cadenas VL y VH completas (posiciones de los aminoácidos 1 a 109 de VL y 1 a 113 de VH; numeración según la patente internacional WO 97/08320). Una clase preferida de las inmunoglobulinas para uso en la presente invención es la IgG. "Fragmentos funcionales" de la invención incluyen el dominio de un fragmento F(ab')2, un fragmento Fab, scFv o construcciones que comprenden dominios variables únicos de inmunoglobulinas o polipéptidos de anticuerpos de dominio único, por ejemplo, dominios variables únicos de cadena pesada o dominios variables únicos de cadena ligera. El F(ab')2 o Fab puede lograrse para minimizar o retirar completamente las interacciones disulfuro intermoleculares que se encuentran entre los dominios CH1 y CL.

10 20 Un anticuerpo para uso según la invención puede proceder de una biblioteca de anticuerpos recombinantes que se base en secuencias de aminoácidos que hayan sido diseñados *in silico* y codificados por ácidos nucleicos que se creen sintéticamente. Un diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpos se consigue, por ejemplo, analizando una base de datos de secuencias humanas e ideando una secuencia de polipéptidos que utilice los datos obtenidos de ahí. Se describen métodos para diseñar y obtener secuencias creadas *in silico*, por ejemplo, en Knappik et al., J. Mol. Biol. (2000) 296:57; Krebs et al., J. Immunol. Methods. (2001) 254:67, Rothe et al., J. Mol. Biol. (2008) 376:1182 25 y la patente de EE. UU. número 6,300,064 expedida para Knappik et al., que se incorpora por la presente como referencia en su totalidad.

Cualquier anticuerpo específico para IL17C y que bloquee la unión de IL17C a IL17RE puede usarse con la presente invención. Algunos anticuerpos de la técnica anterior ejemplares específicos para IL17C incluyen anticuerpos tales como:

- 30 A: anticuerpo de IL17C anti-ratón monoclonal de IgG_{2A} de rata (R&D Systems; clon 311522,# MAB23061),
 B: anticuerpo de IL17C anti-ratón monoclonal de IgG_{2A} de rata (R&D Systems; clon 311523,# MAB2306) y
 C: IL17C anti-ratón de rata (US Biological; clon: 8B28, #I8439-20R3) (tomado del ejemplo 4).

Otros anticuerpos de la técnica anterior incluyen los anticuerpos anti-IL17C disponibles en Abnova (Walnut, CA, EE. UU.; Catálogo #H00027189-B01P, #H00027189-D01 y #H00027189-D01P) y los anticuerpos anti-IL17C 35 disponibles en antibodies-online GmbH (Aachen, Alemania; Catálogo #ABIN525892, #ABIN327411, #ABIN525893, #ABIN221340, #ABIN221341, #ABIN221342 y #ABIN525891). Otros anticuerpos específicos para IL17C que pueden usarse con la presente invención son los aislados y descritos en la presente invención misma, es decir, los enumerados en la tabla 1.

40 Las composiciones de la descripción pueden usarse para aplicaciones terapéuticas o profilácticas. La descripción, por lo tanto, incluye una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo inventivo (o fragmento de anticuerpo funcional) y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable de ahí. En un aspecto relacionado, la descripción proporciona un método para tratar un trastorno inflamatorio. Dicho método contiene las etapas de administración a un individuo con necesidad de esto de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que contiene un anticuerpo inventivo como se describe o se considera en la presente memoria.

45 En algunos aspectos, la presente descripción proporciona métodos para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un individuo, comprendiendo dicho método la etapa de administrar un antagonista de IL17C a dicho individuo. "Individuo", como se usa en este contexto se refiere a cualquier mamífero, incluyendo roedores, tales como ratón o rata y primates, tales como el mono *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*), mono Rhesus (*Macaca mulatta*) o seres humanos (*Homo sapiens*). Preferiblemente, el individuo es un primate, lo más preferiblemente un ser humano.

50 En algunos aspectos, la presente descripción proporciona métodos para el tratamiento de un trastorno inflamatorio, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un individuo un antagonista de IL17C, en donde dicho antagonista de IL17C puede unirse a IL17C con una afinidad de aproximadamente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de aproximadamente 60 nM y aún más preferiblemente menos de aproximadamente 30 nM. Se prefieren además anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que se unan a IL17C con una afinidad menor que 55 aproximadamente 10 nM y más preferiblemente menor que aproximadamente 3 nM.

En algunos aspectos dicho antagonista de IL17C es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL17C y dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo experimenta reacción cruzada con IL17C de otras especies, tales

- como IL17C de ratón, rata, mono Rhesus y/o mono Cynomolgus. En algunos aspectos, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo de IL17C es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado específico para IL17C. En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado específico para IL17C es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal. En una realización más, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal aislado es un anticuerpo monoclonal aislado específico para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No.: 181. En una realización más, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal aislado es un anticuerpo monoclonal aislado específico para un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No.: 181. En una realización más, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal aislado experimenta reacción cruzada con IL17C de otras especies, tales como IL17C de ratón, rata, mono Rhesus y/o mono Cynomolgus.
- En algunos aspectos, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL17C es un anticuerpo humano, humanizado o químico. En algunos aspectos, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL17C es un anticuerpo sintético humano. En algunos aspectos la presente invención proporciona un anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal, aislado, específico para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No.: 181 en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo humano, humanizado o químico. En algunos aspectos, la presente invención proporciona un anticuerpo o fragmento de anticuerpo monoclonal aislado específico para un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No.: 181, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo humano, humanizado o químico. En algunos aspectos, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No.: 181 es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo sintético humano.
- En cierto aspecto, la presente descripción proporciona una composición que comprende un antagonista de IL17C capaz de antagonizar IL17C en un trastorno inflamatorio, comprendiendo además dicha composición uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En algunos aspectos, los antagonistas de IL17C, tales como los anticuerpos específicos para IL17C, pueden antagonizar cualquiera de las funciones de IL17C en un trastorno inflamatorio.
- En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para la profilaxis de un trastorno inflamatorio en un individuo, comprendiendo dicho método administrar un antagonista de IL17C a dicho individuo. "Profilaxis" como se usa en este contexto se refiere a métodos cuyo objeto es prevenir el comienzo de una enfermedad o que retardan el comienzo de una enfermedad.
- En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una composición que comprende un antagonista de IL17C útil en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, comprendiendo además dicha composición uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- La presente invención proporciona un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado específico para IL17C para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, en donde dicho trastorno inflamatorio es inflamación pulmonar, artritis reumatoide y/o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), en donde la IL17C consta de los aminoácidos de la SEQ. ID No.: 181 y en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de IL17C a IL17RE.
- En otros aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un antagonista de IL17C en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.
- En otros aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un individuo, comprendiendo administrar al individuo un antagonista de IL17C.
- En aspectos particulares, los antagonistas de IL17C de la presente invención se administran por vía subcutánea. En otros aspectos, los antagonistas de IL17C de la presente invención se administran por vía intravenosa, por vía intraarticular o por vía intraespinal.
- Las composiciones de la presente descripción son preferiblemente composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista de IL17C y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de un trastorno inflamatorio. Dichos portadores, diluyentes y excipientes son conocidos en la técnica y el trabajador cualificado encontrará una formulación y una vía de administración más adecuadas para tratar a un individuo con los antagonistas de IL17C de la presente invención.
- En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno inflamatorio en un individuo, que comprende la etapa de administrar al individuo una cantidad eficaz de un antagonista de IL17C. En algunos aspectos de la descripción dicho individuo es un ser humano. En aspectos alternativos de la descripción dicho individuo es un roedor, tal como una rata o un ratón.
- En algunos aspectos de la descripción, dicho antagonista de IL17C es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL17C. En algunos aspectos de la descripción, dicho antagonista es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No.: 181. En aspectos alternativos de la descripción, dicho antagonista de IL17C es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para el receptor de IL17C.

En algunos aspectos de la invención, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL17C bloquea la unión de IL17C al receptor de IL17C. En aspectos alternativos de la descripción, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para el receptor de IL17C bloquea la unión de IL17C al receptor de IL17C.

- 5 Dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL17C bloquea la unión de IL17C al receptor de IL17, en donde dicho receptor es IL17RE. En aspectos alternativos de la descripción, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para el receptor de IL17C bloquea la unión de IL17C a IL17RE.
- 10 En algunos aspectos, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL17C bloquea la unión de IL17C a IL17RE con una concentración de IC₅₀ menor que 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM, 6 pM, 5 pM, 4 pM, 3 pM, 2 pM o 1 pM. En algunos aspectos, la concentración de IC₅₀ puede determinarse por ELISA; SET, FACS o MSD (Meso Escala Descubrimiento, por sus siglas en inglés).
- 15 En algunos aspectos de la descripción, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL17C bloquea la unión de IL17C a uno o más receptores de IL17C. En aspectos alternativos de la descripción, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para el receptor de IL17C bloquea la unión de IL17C a receptores de IL17C, en donde los receptores de IL17 incluyen IL17RE e IL17RA. En aspectos alternativos de la descripción, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para el receptor de IL17C bloquea la unión de IL17C a IL17RE e IL17RA.
- 20 En algunos aspectos, la presente invención proporciona un antagonista de IL17C para uso en el tratamiento de una inflamación, como se define en las reivindicaciones. En algunos aspectos, dicho tratamiento comprende la etapa de administrar a un individuo una cantidad eficaz del antagonista de IL17C. En algunos aspectos, dicho individuo es un ser humano. En aspectos alternativos, dicho individuo es un roedor, tal como una rata o un ratón.
- 25 En otro aspecto, la descripción se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o su fragmento que experimenta reacción cruzada con un anticuerpo descrito en la tabla 1. En alguna realización, la descripción se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o su fragmento que experimenta reacción de competición cruzada con un anticuerpo que comprende 6 CDR de uno de los anticuerpos descritos en la tabla 1. En alguna realización, la descripción se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o su fragmento que experimenta reacción de competición cruzada con un anticuerpo descrito en la tabla 1 y reduce la unión específica de uno de los anticuerpos descritos en la tabla 1 por al menos un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90% en una competición cruzada basada en ELISA. En 30 alguna realización, la descripción se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o su fragmento que experimenta reacción de competición cruzada con un anticuerpo descrito en la tabla 1 y reduce la unión específica de uno de los anticuerpos descritos en la tabla 1 a IL17C por al menos un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90% en una competición cruzada basada en ELISA.
- 35 En otro aspecto, la descripción se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o su fragmento que interactúa (por ejemplo, por unión, estabilización, distribución espacial) con el mismo epítopo que un anticuerpo descrito en la tabla 1.
- 40 En un aspecto, la descripción se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o su fragmento que comprende 6 CDR definidos por Kabat de cualquiera de los anticuerpos en la tabla 1. En otro aspecto, la descripción se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o su fragmento que comprende 6 CDR definidos por Kabat de cualquiera de los anticuerpos en la tabla 1.
- 45 En un aspecto, la descripción se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado o su fragmento que comprende un VH y un VL de cualquiera de los anticuerpos en la tabla 1.
- En otro aspecto, la descripción se refiere a un ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal aislado o su fragmento en donde el ácido nucleico comprende un VH y un VL de cualquiera de los anticuerpos en la tabla 1.
- Los expertos en la materia apreciarán que la invención descrita en la presente memoria es susceptible de variaciones y modificaciones distintas de las descritas de manera específica.

50

Tabla 1:

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
12740	HCDR1	Seq. ID: 1	GGTFSIYAIIS
	HCDR2	Seq. ID: 2	WMGGIIPILGIANYAQKFQG

ES 2 669 984 T3

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
	HCDR3	Seq. ID: 3	DATHSYYHDY
	LCDR1	Seq. ID: 4	TGTSSDVGSYETVS
	LCDR2	Seq. ID: 5	VMIYEVSDRPS
	LCDR3	Seq. ID: 6	GSFAHWGSW
	VL	Seq. ID: 7	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYETVSWY QQHPGKAPKVMIFYEVSDRPSGVSNRFSGSKSGNTAS LTISGLQAEDEADYYCGSFAHWGSWVFGGGTKLTVL GQ
	VH	Seq. ID: 8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSIYAIISWV RQAPGQQGLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDATHSYYHDYWGQ GTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 9	GATATCGCGCTGACCCAGCCGGCGAGCGTGAGCG GTAGCCCCGGCCAGAGCATTACCATTAGCTGCACC GGCACCAAGCAGCGATGTGGCTTACGAAACTGT GTCTGGTACCAGCAGCATCCGGCAAGGCGCCGA AAGTTATGATCTACGAAGTTCTGACCGTCCGAGCG GCGTGAGCAACCGTTTAGCGGATCCAAAAGCGGC AACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCCTGCAAGC GGAAGACGAAGCGGATTATTACTGCGGTTCTTCGC TCATTGGGGTTCTGGGTGTTGGCGGGCACGA AGTTAACCGTTCTGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 10	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAA AAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAG CATCCGGAGGGACGTTTCTATCTACGCTATCTTT GGGTGCGCCAGGCCCGGGCCAGGGCTCGAGTG GATGGGCGGTATCATCCGATCCTGGCATCGCGA ACTACGCCAGAAATTCAAGGCCGGGTGACCATT
			ACCGCCGATGAAAGCACCAAGCACCGCCTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATAACGGCGTGT ATTATTGCGCGCGTACGCTACTCATTCTACTACC ATGATTACTGGGCAGGCACCCCTGGTACTGTT AGCTCA
12741	HCDR1	Seq. ID: 11	GGTFSSYAI
	HCDR2	Seq. ID: 12	WMGMIMPEVGMADYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 13	DFIAVGSLEIWHYYYGLDV
	LCDR1	Seq. ID: 14	SGDNIGEHYAS
	LCDR2	Seq. ID: 15	LVISYDNERPS
	LCDR3	Seq. ID: 16	QSWTSQKPDY
	VL	Seq. ID: 17	DIELTQPPSVSPGQTASITCSGDNIGEHYASWYQQ KPGQAPVLVISYDNERPSGIPERFSGNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQSWTSQKPDYVFGGGTKLTVLGQ
	VH	Seq. ID: 18	

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
			QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SW VRQAPGQGLEWMGMIMPEVGMADYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDFIAVGSLEIWH YYYGLDVWGQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 19	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGT GAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCTGTAGCG GCGATAACATCGGTGAACATTACGCTTCTGGTACC AGCAGAAACCGGGCCAGGCAGCCGGTGTGGTGTAC TCTTACGACAACGAACGTCCAGCGGCATCCC GG AACGTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACCCAGGCAGGAAGACGA AGCGGATTATTACTGCCAGTCTGGACTTCAGAA ACCGGACTACGTGTTGGCGGGCACGAAGTTAA CCGTTCTGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 20	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCAAGTGA AAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAGTTAGCTGCAAAG CATCCGGAGGGACGTTAGCAGCTATGCGATTAGC TGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGT GGATGGGCATGATCATGCCAGAAGTTGGCATGGCT GACTACGCCAGAAATTCAAGGGCCGGGTGACCAT TACCGCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGG AACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATA CGGCCGT TATTATTGCGCGCGTGA CTTCATCGCTGTTGGTCT CTGGAAATCTGGCATTACTACTACGGTCTGGATGTT TGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGA CTTAGCTCA
12742	HCDR1	Seq. ID: 21	GGTFSSYGIS
	HCDR2	Seq. ID: 22	WMGRIIPIFGTAYYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 23	DMRYHDYWPYYYGSDQFDV
	LCDR1	Seq. ID: 24	SGSSSNIGSDIVS
	LCDR2	Seq. ID: 25	LLIYYNNLRPS
	LCDR3	Seq. ID: 26	QSWDWASLAM
	VL	Seq. ID: 27	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCGSSNIGSDIVSWYQ QLPGTAPKLIYYNNLRPSGVPDFSGSKSGTSASLAI TGLQAEDEA DYYCQSWDWASLAMVFGGGTKLTVLG Q
	VH	Seq. ID: 28	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGIS W VRQAPGQGLEWMGRIIPIFGTAYYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDMRYHDYWPYYY GSDQFDVWGQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 29	GATATCGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGG TGACCCGGCCAGCGCGTGACCATTA GCTGTAGCG GCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTGACATCGTGTCTT GGTACCA GCGAGCTGCCGGGACCGCGCCGAAACT GCTGATCTACTACAACAAACCTCGCAGCGGGCG TGCGGATCGCTT TAGCGGATCCAAGCGGCACC AGCGCCAGCCTGGCATTACCGGCCTGCAAGCAGA AGACGAAGCGGATTATTACTGCCAGTCTGGACTG GGCTTCTGGCTATGGTTGGCGGGCACGA AGTTAACCGTTCTGGCCAG

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
	VH (ADN)	Seq. ID: 30	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGA AAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAG CATCCGGAGGGACGTTTCTTACGGTATCTCTT GGGTGCGCCAGGCCCCGGGCAGGGCCTCGAGTG GATGGGCCGTATCATCCCAGATCTCGGCACTGCGT ACTACGCCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCATT ACCGCCGATGAAAGCACAGCACCCCTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATAACGGCGTGT ATTATTGCGCGCGTACATGCGTTACCATGACTACT GGCCGTACTACTACGGTTCTGACCAGTTCGATGTTT GGGGCCAAGGCACCCCTGGTGAUTGTTAGCTCA
12743	HCDR1	Seq. ID: 31	GYTFTSNFIH
	HCDR2	Seq. ID: 32	WMGWISPYNGDTNYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 33	ESVYYGSDYGYNGMDI
	LCDR1	Seq. ID: 34	SGDNLGEYVS
	LCDR2	Seq. ID: 35	LVIYDDTKRPS
	LCDR3	Seq. ID: 36	ASWDLWSVE
	VL	Seq. ID: 37	DIELTQPPSVSPGQTASITCSGDNLGEEYVSWYQQ KPGQAPVLVIYDDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDADYYCASWDLWSVEFGGGTKLTVLGQ
	VH	Seq. ID: 38	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTSNFIHWV RQAPGQGLEWMWISPYNGDTNYAQKFQGRVTMTR DTSISTAYMELSRLRSDETAVYYCARESVYYGSDYGY NGMDIWGQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 39	GATATCGAACTGACCCAGCCGGCAGCGTGAGCGT GAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCTGTAGCG GCGATAACCTGGGTGAAGAATACGTTTCTTGGTACC AGCAGAAACCGGGCAGGCGCCGGTGCTGGTAT CTACGACGACACTAACAGTCCGAGCGGCATCCCG AACGTTTAGCGGATCCAACAGCGGCACACCCCG ACCCTGACCATTTAGCGGCACCCAGGCAGAAGACGA AGCGGATTATTACTGCGCTTCTGGGACCTGTGGTC TGTGAAGTGTGCGGGCGCACGAAGTTAACCG TTCTTGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 40	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGA AAAACCGGGTGCCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAG CGTCCGGATATACTTCACTTCAACTTCACTCCATTG GGTGCAGCCAGGCCCCGGGCAGGGCCTCGAGTG ATGGGCTGGATCTCTCCGTACAACGGCGACACGAA
			CTACGCGCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCATGA CCCGTGATACCAGCATTAGCACCGCGTATATGGAAC TGAGCCGTCTGCGTAGCGAAGATAACGGCCGTAT TATTGCGCGCGTGAATCTGTTACTACGGTTCTGAC TACGGTTACAACGGTATGGATATCTGGGCCAAGG CACCTGGTGAUTGTTAGCTCA

ES 2 669 984 T3

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
12744	HCDR1	Seq. ID: 41	GYTFTSNFIH
	HCDR2	Seq. ID: 42	WMGWISPYNGDTNYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 43	ESVYYGSDYGYNGMDI
	LCDR1	Seq. ID: 44	SGDNLGEELYVS
	LCDR2	Seq. ID: 45	LVIYDDTKRPS
	LCDR3	Seq. ID: 46	ASWAFYSSQ
	VL	Seq. ID: 47	DIELTQPPSVSPGQTASITCSGDNLGEEYVSWYQQ KPGQAPVLVIYDDTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTIS GTQAEDADEYYCASWAFYSSQVFGGTAKLTVLGQ
	VH	Seq. ID: 48	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTSNFIHWV RQAPGQGLEWMGWISPYNGDTNYAQKFQGRVTMTR DTSISTAYMELSRLRSEDTAVYYCARES VYYGSDYGY NGMDIWGQGTLVTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 49	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGT GAGCCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCTGTAGCG GCGATAACCTGGGTGAAGAATACGTTCTTGGTACC AGCAGAAACCGGGCCAGGGCCGGTGCTGGTGAT CTACGACGACACTAAACGTCCAGCGGCATCCGG AACGTTTAGCGGATCCAACAGCGGCACACCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACCCAGGCGGAAGACGA AGCGGATTATTACTGCGCTTCTGGGTTACTC TTCTCAGGTGTTGGCGGGCACGAAGTTAACCG TTCTGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 50	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAA AAAACCGGGTGCCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAG CGTCCGGATATACTTCACCTCACTTCACTCATCCATTG GGTGCAGCCAGGCCGGCCAGGGCCTCGAGTGG ATGGGCTGGATCTCTCCGTACAACGGCGACACGAA CTACGCGCAGAAATTTCAGGGCCGGGTGACCATGA CCCGTGATACCAGCATTAGCACCGCGTATATGGAAC TGAGCCGTCTCGTAGCGAAGATA CGGCCGTAT TATTGCGCGCGTGAATCTGTTACTACGGTTCTGAC TACGGTTACAACGGTATGGATATCTGGGCCAAGG CACCTGGTGA CTGTTAGCTCA
12745	HCDR1	Seq. ID: 51	GYTFTSNFIH
	HCDR2	Seq. ID: 52	WMGWISPYNGDTNYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 53	ESVYYGSDYGYNGMDI
	LCDR1	Seq. ID: 54	SGDNLGEELYVS
	LCDR2	Seq. ID: 55	LVIYDDTKRPS
	LCDR3	Seq. ID: 56	SAWATWSVA
	VL	Seq. ID: 57	DIELTQPPSVSPGQTASITCSGDNLGEEYVSWYQQ KPGQAPVLVIYDDTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTIS GTQAEDADEYYCASWATWSVA VFGGTAKLTVLGQ
	VH	Seq. ID: 58	

ES 2 669 984 T3

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
			QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTSNFIHWV RQAPGQGLEWMGWISPYNGDTNYAQKFQGRVTMTR DTSISTAYMELSLRSEDTAVYYCARESVYYGSDYGY NGMDIWGQQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 59	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGT GAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCTGTAGCG GCGATAACCTGGGTGAAGAATACGTTCTGGTACC AGCAGAAACCGGGCCAGGCAGCCGGTGCCTGGTGT CTACGACGACACTAAACGTCGAGCGGCATCCGG AACGTTTAGCGGATCCAACAGCGGAAACACCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACCCAGGCAGAAGACGA AGCGGATTATTACTGCTCTGCTGGCTACTGGTC TGTTGCTGTGTTGGCGGGCACGAAGTTAACCG TTCTTGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 60	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAA AAAACCGGGTGCCAGCGTAAAGTTAGCTGCAAAG CGTCGGATATACTTCACCTCACTTCATCCATTG GGTGCAGGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGG ATGGGCTGGATCTCCGTACAACGGCGACACGAA CTACGCGCAGAAATTTCAGGGCGGGTGACCATGA CCCGTGATACCAGCATTAGCACCAGCTATATGAAAC TGAGCCGTCTGCGTAGCGAAGATAACGGCGTGTAT TATTGCGCGCGTGAATCTGTTACTACGGTTCTGAC TACGTTACAACGGTATGGATATCTGGGCAAGG CACCTGGTACTGTTAGCTCA
12746	HCDR1	Seq. ID: 61	GYTFTSNFIH
	HCDR2	Seq. ID: 62	WMGWISPYNGDTNYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 63	ESVYYGSDYGYNGMDI
	LCDR1	Seq. ID: 64	SGDNLGEYEV
	LCDR2	Seq. ID: 65	LVIYDDTKRPS
	LCDR3	Seq. ID: 66	SSWTHFSNI
	VL	Seq. ID: 67	DIELTQPPSVSPGQTASITCSGDNLGEYVSWYQQ KPGQAPVLVIYDDTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTI GTQAEDEADYYCSSWTHFSNIVFGGGTKLTVLGQ
	VH	Seq. ID: 68	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTSNFIHWV RQAPGQGLEWMGWISPYNGDTNYAQKFQGRVTMTR DTSISTAYMELSLRSEDTAVYYCARESVYYGSDYGY NGMDIWGQQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 69	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGT GAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCTGTAGCG GCGATAACCTGGGTGAAGAATACGTTCTGGTACC AGCAGAAACCGGGCCAGGCAGCCGGTGCCTGGTGT CTACGACGACACTAAACGTCGAGCGGCATCCGG AACGTTTAGCGGATCCAACAGCGGAAACACCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACCCAGGCAGAAGACGA AGCGGATTATTACTGCTCTTGGACTCATTTCTCT AACATCGTGTGTTGGCGGGCACGAAGTTAACCGT TCTTGGCCAG

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
	VH (ADN)	Seq. ID: 70	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAA AAAACCAGGGTGCCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAG
			CGTCGGATATACCTTCACTCTAACCTCATCCATTG GGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTGG ATGGGCTGGATCTCTCCGTACAACGGCGACACGAA CTACGGCAGAAATTCAAGGGCCGGGTGACCATGA CCCGTGATACCAGCATTAGCACCGCGTATATGGAAC TGAGCCGTCTGCGTAGCGAAGATACTGGCTGTAT TATTGCGCGCGTGAATCTGTTACTACGGTTCTGAC TACGGTTACAACGGTATGGATATCTGGGCCAAGG CACCTGGTGAUTGTTAGCTCA
12751	HCDR1	Seq. ID: 71	GDSVSSNSAAWN
	HCDR2	Seq. ID: 72	WLGVIVYRSKWKWYINYADSVKS
	HCDR3	Seq. ID: 73	EGIVGGWFAY
	LCDR1	Seq. ID: 74	SGDKLGSKIAH
	LCDR2	Seq. ID: 75	LVIYDDNERPS
	LCDR3	Seq. ID: 76	QSWDYLSWSV
	VL	Seq. ID: 77	DIELTQPPSVSPGQTASITCSGDKLGSKIAHWYQQK PGQAPVLYIYDDNERPSGIPERFSGNSNGNTATLTISG TQAEDeadYYCQSWDYLSSVVFGGGTKLTVLGQ
	VH	Seq. ID: 78	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWN WIRQSPSRGLEWLGVIVYRSKWKWYINYADSVKSRTINP DTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREGIVGGWFAY WGQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 79	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCAGCGTGAGCGT GAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCTGTAGCG GCGATAAACTGGGTTCTAAAATCGCTCATTGGTACC AGCAGAAACCGGGCCAGGCCGGTGTGGTGT CTACGACGACAACGAACGTCCGAGCGGCATCCCG AACGTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCG ACCTGACCATTAGCGGCACCCAGGCAGAAGACGA AGCGGATTATTACTGCCAGTCTGGGACTACCTGTC TTGGTCTGTTGTGTTGGCGGGCACGAAGTTAAC CGTTCTGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 80	CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGCTGGT GAAACCGAGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGCGCGA TTCCGGAGATAGCGTGAGCAGTAACCTGCTGCTT GGAACCTGGATTCTGAGAGCCCAGCCGTGGCTC GAGTGGCTGGCGTTATCTACTACCGTAGCAAATG GTACATCAACTATGCCGACAGCGTGAAAAGCCGCAT TACCATTAACCCGGATACTTCGAAAAACCAAGTTAG CCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGAAGATAACGG CCGTGTATTATTGCGCGCGTGAAAGGTATCGTTGGTG GTTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTG ACTGTTAGCTCA
12753	HCDR1	Seq. ID: 81	GDSVSSSSAAWN

ES 2 669 984 T3

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
	HCDR2	Seq. ID: 82	WLGRIEYRSKWYNDYAVSVKS
	HCDR3	Seq. ID: 83	EMYYYSGYGVFDV
	LCDR1	Seq. ID: 84	SGDALGGEYVH
	LCDR2	Seq. ID: 85	LVIYDDDKRPS
	LCDR3	Seq. ID: 86	SSFDTWTSY
	VL	Seq. ID: 87	DIELTQPPSVSPGQTASITCSGDALGGEYVHWYQQ KPGQAPVLVIYDDDKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDeadYYCSSFDTWTSYVFGGGTKLTVLGQ
	VH	Seq. ID: 88	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSSAAWN WIRQSPSRGLEWLGRIEYRSKWYNDYAVSVKSRTINP DTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREMYYYSGYGVF DVWGQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 89	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGT GAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCTGTAGCG GCGATGCTCTGGTGGTGAATACTGTTATTGGTAC AGCAGAAACCAGGGCCAGGCAGCCGGTGCCTGGTAT CTACGACGACGACAACACGTCGGAGCGGCATCCCG AACGTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACCCAGCGGAAGACGA AGCGGATTATTACTGCTCTTCGACACTTGGAC TTCTTACGTGTTGGCGGCCACGAAGTTAACCGT TCTTGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 90	CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGCCTGGT GAAACCGAGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGCGCGA TTTCCGGAGATAGCGTGAGCTCTTCTGCTGCTT GGAACCTGGATTCTGTAGAGGCCGAGCCGTGGCCTC GAGTGGCTGGCCGTATCGAATACCGTAGCAAATG GTACAAACGACTATGCCGTGAGCGTGAAAAGCCGCA TTACCATTAACCCGGATACTCGAAAAACCGAGTTA GCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGGAAGATACG GCCGTGTTACGGTGTTCGATGTTGGGCCAAGGC ACCCTGGTGAETGTTAGCTCA
12754	HCDR1	Seq. ID: 91	GFTFSDYAMT
	HCDR2	Seq. ID: 92	WVSVISYD GSLTYADSVKG
	HCDR3	Seq. ID: 93	DPGVWWLSYLDY
	LCDR1	Seq. ID: 94	RASQDIISYLA
	LCDR2	Seq. ID: 95	LLIYGASN LQG
	LCDR3	Seq. ID: 96	QQYMIAPPN
	VL	Seq. ID: 97	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIISYLA WYQQ KPGKAPKLLIYGASN LQGGVPSRFSGSGSTDFLTIS SLQPEDFAVYYCQQYMIAPPNTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 98	

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
			EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMTW VRQAPGKGLEWVSVISYD GSLTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPGVWWLSYLD YWGQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 99	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCGAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCA GAGCCAGCCAGGACATTATCTTACCTGGCTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTA ATCTACGGTGTCTAACCTGCAAGGCGGCGTGCC GAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT TCACCCCTGACCATTAGCTCTGCAACCGGAAGACT TTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGTACATGATCGCTC CACCGAACACCTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAA ATTAAACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 100	GAAGTGCATTGCTGGAAAGCGGGCGGTGGCTGGT GCAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCG
			GCGTCCGGATTCACCTTTCTGACTACGCTATGACT TGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGCTCTCGAGT GGGTTTCCGTTATCTCTTACGACGGTTCTGACCT ACTATGCGGATAGCGTAAAGGCCGCTTACCATCA GCCCGCGATAATTGAAAAACACCCCTGTATCTGCAA TGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATA CGGCCGTGTAT TATTGCGCGCGTGACCCGGGTGTTGGCTGTC TTACCTGGATTACTGGGGCAAGGCACCCCTGGTGA CTGTTAGCTCA
12755	HCDR1	Seq. ID: 101	GDSVSSNSAAWN
	HCDR2	Seq. ID: 102	WLGKTYYRSTWSNDYAESVKS
	HCDR3	Seq. ID: 103	EMDSLTRSASSIAFDY
	LCDR1	Seq. ID: 104	SGDNLREHYVH
	LCDR2	Seq. ID: 105	LVIYDDTERPS
	LCDR3	Seq. ID: 106	A TRDWSNV
	VL	Seq. ID: 107	DIELTQPPSVSPGQTASITCSGDNLREHYVHWYQQ KPGQAPVLVIYDDTERPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDADYYCATRDWSNVVFGGGTLTVLGQ
	VH	Seq. ID: 108	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTC AISGDSVSSNSAAWN WIRQSPSRGLEWLKGKTYYRSTWSNDYAESVKSRTIN PDT SKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAREMDSLTRSAS SIAFDYWGQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 109	

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
			GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGT GAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCTGTAGCG GCGATAACCTGCGTAACATTACGTTATTGGTACC AGCAGAAACCGGGCCAGGCAGGCCGGTGCTGGTGAT CTACGACGACACTGAACGTCCGAGCGGCATCCCG AACGTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCG ACCCGACCATAGCGGACCCAGGCAGGAAGACGA AGCGGATTATTACTGCGCTACTCGTACTGGTCTAA CGTTGTGTTGGCGGGCACGAAGTTAACCGTTC TTGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 110	CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGCCTGGT GAAACCGAGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGCGCGA TTTCCGGAGATAGCGTGAGCAGTAACCTGCTGCTT GGAAC TG GATT CGT CAG AGC CC GAG C CG T GGC CTC GAGTGGCTGGCAAACCTACTACCGTAGCACTTG GTCTAACGACTATGCCGAAAGCGTAAAAGCCGCA TTACCATTAACCGGATACTCGAAAAACAGTTA GCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGAAGATA GCCGTGTTATTATTGCGCGCGTGAATGGACTCTCG ACTCGTTCTGCTTCTATCGCTTCGATTACTGGG GCCAAGGCACCCCTGGTGAUTGTTAGCTCA
12756	HCDR1	Seq. ID: 111	GDSVSDNSVAWN
	HCDR2	Seq. ID: 112	WLGRRIYYRSKWYNDYAVSVKS
	HCDR3	Seq. ID: 113	EVLLFPARSYGTGMDV
	LCDR1	Seq. ID: 114	SGDNLPSKYVH
	LCDR2	Seq. ID: 115	LVIYDDNERPS
	LCDR3	Seq. ID: 116	GVADMPRQMK
	VL	Seq. ID: 117	DIELTQPPSVSVPQTASITCSGDNLPSKYVHWYQQ KPGQAPVLVIYDDNERPSGIPERFSGNSGNTATLTIS GTQAEDADEADYYCGVADMPRQMKVFGGGTKLTVLGQ
	VH	Seq. ID: 118	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSDNSVAW NWIRQSPSRGLEWLGRRIYYRSKWYNDYAVSVKSRTI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDEAVYYCAREVLLFPARS YGTGMDVWGQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 119	GATATCGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGT GAGCCCGGGCCAGACCGCGAGCATTACCTGTAGCG GCGATAACCTGCCGTCTAAATACGTTATTGGTACC AGCAGAAACCGGGCCAGGCAGGCCGGTGCTGGTGAT CTACGACGACAACGAACGTCCGAGCGGCATCCCG AACGTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCG ACCCGACCATAGCGGACCCAGGCAGGAAGACGA AGCGGATTATTACTGCGGTGTTGCTGACATGCCGC GTCAGATGAAAGTGTGTTGGCGCGGGCACGAAGTTA ACCGTTCTGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 120	

ES 2 669 984 T3

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
			CAGGTGCAATTGCAGCAGAGCGGTCCGGGCCTGGT GAAACCGAGGCCAGACCCCTGAGCCTGACCTGCGCGA TTTCGGAGATAGCGTGAGCGACAACCTCTGTTGCTT GGAACCTGGATTCTGTCAGAGCCCGAGCCGTGGCCTC GAGTGGCTGGGCCGTATCTACTACCGTAGCAAATG GTACAAACGACTATGCCGTGAGCGTGAAAAGCCGCA TTACCATTAACCCGGATACTCGAAAAACCGAGTTA GCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCCGGAAGATAACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAAAGTTCTGCTGTT CCGGCTGTTCTACGGTACTGGTATGGATGTTGG GGCCAAGGCACCCCTGGTAGCTAGCTCA
12757	HCDR1	Seq. ID: 121	GFTFSSYAMS
	HCDR2	Seq. ID: 122	WVSFISSGGSETFYADSVKG
	HCDR3	Seq. ID: 123	VSYIYYYSWVLFDV
	LCDR1	Seq. ID: 124	RASQGIGTALN
	LCDR2	Seq. ID: 125	LLIYDVSSLQS
	LCDR3	Seq. ID: 126	QQGLFLPF
	VL	Seq. ID: 127	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGTALNWYQ QKPGKAPKLLIYDVSSLQSGVPSRFSGSGSTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQQLFLPFTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 128	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSFISSGGSETFYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSYIYYYSWLF DVWGQGTLVTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 129	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCGAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCA GAGCCAGCCAGGGTATTGGTACTGCTCTGAACACTGG TACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATT AATCTACGACGTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCC GAGCCGCTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT TCACCCCTGACCATTAGCTCTGCAACCGGAAGACT TTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGGTCTGTTCTGC CGTCACCTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 130	GAAGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCCGTGGCCTGGT GCAGCCGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCG
			GCGTCGGGATTCACCTTTCTTCTTACGCTATGTCTT GGGTGCGCCAGGCCGGGCAAAGGTCTCGAGTG GGTTCTCTCATCTTCTGGTGGTTCTGAAACCTTC TATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTACCATCAG CCGCGATAATTGAAAAACACCCCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGCGTGCAGAAGATAACGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTGTCTTACATCTACTACTACTCTG GGTTCTGTTGATGTTGGGCCAGGCACCCCTGG TGACTGTTAGCTCA
12758	HCDR1	Seq. ID: 131	GYSFTDYWIS
	HCDR2	Seq. ID: 132	WMGAIDPTDSYTRYSPSFQG

ES 2 669 984 T3

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
	HCDR3	Seq. ID: 133	WYTSHPYYEGRYPMDV
	LCDR1	Seq. ID: 134	TGTSSDVGHNYVS
	LCDR2	Seq. ID: 135	LMIYGVTKRPS
	LCDR3	Seq. ID: 136	ASADEWPTLH
	VL	Seq. ID: 137	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGHNYVSWY QQHPGKAPKLMYGVTKRPSGVSNRFSGSKSGNTASL TISGLQAEDEADYYCASADEWPTLHVFGGKLTVLG Q
	VH	Seq. ID: 138	EVQLVQSGAEVKKPGEESLKISCKGSGYSFTDYWISW RQMPGKGLEWMGAIDPTDSYTRYSPSFQQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWYTSHPYEGRY PMDVWGGQGTIVTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 139	GATATCGCGCTGACCCAGCCGGCGAGCGTGAGCG GTAGCCCCGGGCCAGAGCATTACCATTAGCTGCACC GGCACCAAGCAGCGATGTGGCCATTACAACACTACGT GTCTGGTACCAGCAGCATCCGGCAAGGCGCCGA AACTGATGATCTACGGTGTAACTAACGTCGAGCG GCGTGAGCAACCGTTTAGCGGATCCAAAAGCGGC AACACCCGGAGCCTGACCATTAGCGGCCCTGCAAGC GGAAGACGAAGCGGATTATTACTGCGCTCTGCTGA CGAATGGCCGACTCTGCATGTGTTGGCGGCGGCA CGAAGTTAACCGTTCTGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 140	GAAGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAA AAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GCTCCGGATATAGCTTCACTGACTACTGGATCTCTT GGGTGCGCCAGATGCCGGCAAAGGTCTCGAGTG GATGGGCGCTATGACCCGACTGACAGCTACACCC GTTATAGCCCAGCTTCAGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTACTGCAA TGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGTA TTATTGCGCGCTGGTACACTCTCATCCGTACTA CGAAGGTCTGGTACCCGATGGATGTTGGGGCCAAG GCACCCCTGGTGAUTGTTAGCTCA
12759	HCDR1	Seq. ID: 141	GYSFNNYWIA
	HCDR2	Seq. ID: 142	WMGFIYPSNSATQYSPSFQG
	HCDR3	Seq. ID: 143	DNEYSDSYFDV
	LCDR1	Seq. ID: 144	RASQIVSSYLA
	LCDR2	Seq. ID: 145	LLIYDASSRAT
	LCDR3	Seq. ID: 146	QQSVNFPT
	VL	Seq. ID: 147	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQIVSSYLAZYQQ KPGQAPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFLTIS LEPEDFAVYYCQQSVNFPTTFQGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 148	

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
			EVQLVQSGAEVKPGESLKISCKGSGYSFNNYWIAWV RQMPGKGLEWMGFIYPSNSATQYSPSFQQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDNEYSDSYFDVW GQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 149	GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCGACCCTGAG CCTGAGCCC GG GTGAACGTGCCACCTGAGCTGCA GAGCGAGCCAGATCGTTCTTCTTACCTGGCTTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTATT ATCTACGACGCTTCTTCTGTGCGACCGGCATTCCG GCGCGTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGACT TTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGTCTGTTAACTTCC CGACTACCTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATT AACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 150	GAAGTGCATTGGTGCAGAGCGGGTGCAGAAC AAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GCTCCGGATATAGCTTCAACAACTA CTGGATCGCTT GGTGCGCCAGATGCCGGCAAAGGTCTCGAGTG GATGGGCTTCATCTACCGCTCTAACAGCGCTACCCA GTATAGCCCAGCTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAA TGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGTA TTATTGCGCGCGTGAACACGAATACTCTGACTCTTA CTTCGATGTTGGGCCAAGGCACCCCTGGTACTG TTAGCTCA
12760	HCDR1	Seq. ID: 151	GYSFNNYWIA
	HCDR2	Seq. ID: 152	WMGFIYPSNSATQYSPSFQG
	HCDR3	Seq. ID: 153	DNEYSDSYFDV
	LCDR1	Seq. ID: 154	RASQIVSSYLA
	LCDR2	Seq. ID: 145	LLIYDASSRAT
	LCDR3	Seq. ID: 156	QQSVKSN
	VL	Seq. ID: 157	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQIVSSYLA WYQQ KPGQAPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFLT LEPEDFATYYCQQSVKSNTFGQGTVKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 158	EVQLVQSGAEVKPGESLKISCKGSGYSFNNYWIAWV RQMPGKGLEWMGFIYPSNSATQYSPSFQQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARDNEYSDSYFDVW GQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 159	GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCGACCCTGAG CCTGAGCCC GG GTGAACGTGCCACCTGAGCTGCA GAGCGAGCCAGATCGTTCTTCTTACCTGGCTTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCCAGGCCCCGCGTCTATT ATCTACGACGCTTCTTCTGTGCGACCGGCATTCCG GCGCGTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGACT TTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTCTGTTAAATCTAA CACCTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAAACG TACG

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
	VH (ADN)	Seq. ID: 160	GAAGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAA AAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG
			GCTCCGGATATAGCTTCAACAACACTGGATCGCTT GGGTGCGCCAGATGCCGGCAAAGGTCTCGAGTG GATGGGCTTCATCTACCCGTCTAACAGCGCTACCCA GTATAGCCCAGCTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAA TGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGTA TTATTGCGCGCGTACAACGAATACTCTGACTCTTA CTTCGATGTTGGGCCAAGGCACCCCTGGTGA TAGCTCA
12761	HCDR1	Seq. ID: 161	GYSFNNYWIA
	HCDR2	Seq. ID: 162	WMGFIYPSNSATQYSPSFQG
	HCDR3	Seq. ID: 163	DNEYSDSYFDV
	LCDR1	Seq. ID: 164	RASQIVSSYLA
	LCDR2	Seq. ID: 165	LLIYDASSRAT
	LCDR3	Seq. ID: 166	QQSNGWLP
	VL	Seq. ID: 167	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQIVSSYLA YQQ KPGQAPRLLIYDASSRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISS LEPEDFATYYCQQSNWLPTFGQGT KVEIKRT
	VH	Seq. ID: 168	EVQLVQSGAEVKPGESLKISCKGSGYSFNNYWIA W RQMPGKGLEWMGFIYPSNSATQYSPSFQGQVT ISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARDNE YSDSYFDVW GQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 169	GATATCGTGCCTGACCCAGAGCCCCGGCGACCC CTGAGCCCGGGTGAACGTGCCACCC TCTGAGCTGCA GAGCGAGCCAGATCGTTCTT CTACCTGGCTGGT ACCACGAGAAACCGGGC CAGGCCGGCGTCTATT ATCTACGACGCTTCTCTCGTGC GCGCGTTCAGCGGCAGCGGATCCGG CACCCTGACCA TTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTCTAACGG TGCGACCTTGGCCAGGG AACGAAAGTTGAA AACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 170	GAAGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGAA AAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GCTCCGGATATAGCTTCAACAACACTGGATCGCTT GGGTGCGCCAGATGCCGGCAAAGGTCTCGAGTG GATGGGTTTCATCTACCCGTCTAACAGCGCTACCCA GTATAGCCCAGCTTCAGGGCCAGGTGACCATTA GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAA TGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACCGCGATGTA TTATTGCGCGCGTACAACGAATACTCTGACTCTTA CTTCGATGTTGGGCCAAGGCACCC CTGGTGA TAGCTCA
12762	HCDR1	Seq. ID: 171	GYSFNNYWIA

MOR#		Seq. ID:	[aa] / ADN
	HCDR2	Seq. ID: 172	WMGFIYPSNSATQYSPSFQG
	HCDR3	Seq. ID: 173	DNEYSDSYFDV
	LCDR1	Seq. ID: 174	RASQIVSSYLA
	LCDR2	Seq. ID: 175	LLIYDASSRAT
	LCDR3	Seq. ID: 176	QQSEQVPT
	VL	Seq. ID: 177	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQIVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFLTIS LEPEDFAVYYCQQSEQVPTTFGQQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 178	EVQLVQSGAEVKPGESLKISCKGSGYSFN NYWI AWV RQMPGKGLEWMGFIYPSNSATQYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAM YYCARDNEYSDSYFDVW GQGTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 179	GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCGACCCCTGAG CCTGAGCCCGGGTGAACGTGCCACCCCTGAGCTGCA GAGCGAGCCAGATCGTTCTTCTTACCTGGCTTGGT ACACAGCAGAAACCAGGGCCAGGCCCCGCGTCTATT ATCTACGACGCTTCTTCTCGTGCACCCGGCATTCCG GCGCGTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT CACCCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGACT TTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGTCTGAACAGGTT CGACTACCTTGGCAGGGCACGAAAGTTGAAATT AACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 180	GAAGTGCATTGGTGCAGAGCGGTGCGGAAGTGA AAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAGCTGCAAAG GCTCCGGATATAGCTTCAACA ACTACTGGATCGCTT GGGTGCGCCAGATGCCGGCAAAGGGTCTGAGTG GATGGGCTCATCTACCCGCTAACAGCGCTACCCA GTATAGCCCAGCTTCAGGGCCAGGTGACCATT GCGCGGATAAAAGCATCAGCACCGCGTATCTGCAA TGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATAACCGCGATGTA TTATTGCCGCGTACAACGAATACTCTGACTCTTA CTTCGATTTGGGCCAAGGCACCCCTGGTACTG TTAGCTCA

Ejemplo 1: IL17C de ratón

Se adquirió IL17C de ratón en R&D Systems (#2306-ML/CF; R&D Systems, Inc., Minneapolis, EE. UU.). Se preparó IL17C de ratón biotinilada usando el módulo de biotinilación ECLTM (GE Healthcare; #1061918). Después de la biotinilación se purificó el producto usando columnas de centrifugación ZebaTM Desalt (Pierce; #89889).

Se realizó control de calidad de la IL17C biotinilada usando dispersión dinámica de luz (DLS), cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) y SDS-PAGE (todas por sus siglas en inglés). Como se esperaba, SDS-PAGE reveló un peso molecular aparente de aproximadamente 22 kDa en condiciones reductoras y de aproximadamente 40 kDa en condiciones no reductoras. Además, no se pudieron detectar especies o agregados de peso molecular alto. El tamaño previsto del antígeno se confirmó en SEC, donde se hizo visible IL17C de ratón biotinilada como un pico con un peso molecular de aproximadamente 43 kDa. En DLS, no se pudieron detectar agregados. Adicionalmente se confirmó que la IL17C de ratón era biotinilada de manera cuantitativa.

Sólo el material que pasaba el control de calidad era usado para ensayos de cribado y unión.

Ejemplo 2: Receptor E de IL17 de ratón

El dominio extracelular (DEC) de receptor E de IL-17 de ratón (GenelD: 57890, isoforma 1) se clonó como una

proteína de fusión Fc terminal C (referido como "IL17RE/Fc"). Una construcción que contenía un líder-vk seguida por el DEC de IL17C de ratón se expresó de manera transitoria en células HKB11 (Cho et al. (2002) J. Biomed Sci. Nov.-Dic.; 9 (6 Pt 2):631-8). Los productos se purificaron vía cromatografía de afinidad de proteína A. Se analizó la pureza en condiciones de desnaturalización, reducción y desnaturalización, no reductoras en SDS-PAGE y en estado natural por SEC de alta presión y DLS.

5 Ejemplo 3: Ensayo de interacción de IL17C - receptor E de IL17

Para analizar la unión de IL17 de ratón a su receptor putativo, se estableció un ensayo de interacción de receptor E de IL17. El ensayo establecido se representa en la figura 1A. En resumen, los receptores B y E de la IL17 se recubrieron en una placa estándar de 384 pozos Multi-array® (Meso Escala Descubrimiento; #L21XA-4) y se añadió IL17C de ratón biotinilada. Se midió la unión de la IL17C de ratón a su receptor mediante la unión de estreptavidina en un MSD Sector Imager 6000 (Meso Escala Descubrimiento, Gaithersburg, MD, EE. UU.).

10 Los resultados se muestran en la figura 1B. Se encontró claramente que la IL17C se unía a IL17RE/Fc de ratón, pero no a IL-17RB de ratón u otro receptor irrelevante. Tampoco un ligando biotinilado irrelevante mostró unión a ninguno de los tres receptores ensayados. El ensayo de interacción es por lo tanto altamente específico y adecuado para el análisis de interacciones de IL17C - receptor E de IL17.

15 Ejemplo 4: Efecto de anticuerpos de la técnica anterior sobre la interacción de IL17C - receptor E de IL17

Se ensayaron tres anticuerpos de la técnica anterior en cuanto a su capacidad para inhibir la unión de IL17C de ratón a IL17RE/Fc de ratón en el ensayo de interacción del ejemplo 3. Se ensayaron los siguientes anticuerpos:

- A: anticuerpo de IL17C anti-ratón monoclonal de IgG_{2A} de rata (R&D Systems; clon 311522,# MAB23061)
- 20 B: anticuerpo de IL17C anti-ratón monoclonal de IgG_{2A} de rata (R&D Systems; clon 311523,# MAB206)
- C: IL17C anti-ratón de rata (US Biological; clon: 8B28, #I8439-20R3)

Se preincubaron anticuerpos con IL17C de ratón biotinilada y después se añadió el complejo preformado a la IL17RE/Fc de ratón recubierta.

25 Los resultados se muestran en la figura 1C. Ninguno de los anticuerpos de IL17C anti-ratón de la técnica anterior mostró ningún efecto sobre la unión de la IL17C de ratón a su receptor IL17RE/Fc.

Ejemplo 5: Estrategia de cribado

Se usó la biblioteca HuCAL PLATINUM® para seleccionar fragmentos Fab específicos contra IL17C de ratón. Esta biblioteca de fagémidos se basa en el concepto HuCAL® descrito en Knappik et al. (Knappik et al. (2000) J. Mol. Biol. 296:57-86) y emplea la tecnología CysDisplay® para visualizar el Fab en la superficie del fago (Lohning et al., patente internacional WO2001/05950).

30 Se llevaron a cabo diferentes estrategias de cribado, cribado en disolución, incluyendo varias estrategias de maduración, así como cribado en fase sólida convencional. Para cribado en fase sólida, se recubrió directamente IL17C de ratón en placas Maxisorp™ Immuno (Nunc; #442404). Se llevó a cabo un total de tres series de cribado para cribado en fase sólida. Se llevaron a cabo tres series de selección con un aumento sucesivo de exigencia de lavado y reducción de concentración de antígeno de una serie a otra. Para cribado en disolución se expuso antígeno biotinilado a la biblioteca de fagos en disolución con posterior captura de complejos fago-antígeno en perlas de estreptavidina. De nuevo, se llevaron a cabo tres series de selección con un aumento sucesivo de exigencia de lavado y reducción de concentración de antígeno de una serie a otra. Se aislaron los fagos usando perlas magnéticas acopladas a estreptavidina (Invitrogen, #112-05D). Para seleccionar anticuerpos de alta afinidad, se generaron bibliotecas de HCDR2 y LCDR3 después de la segunda serie de selección (tamaño de la biblioteca promedio ~1x10⁸) seguido por dos series más de selección con exigencia más aumentada y concentraciones de antígeno más disminuidas.

Ejemplo 6: Caracterización inicial de rendimiento de cribado por ELISA

45 Para facilitar la rápida expresión de fragmentos Fab solubles en lisados bacterianos brutos se prepararon extractos periplasmáticos como se describió previamente (Rauchenberger et al. (2003) J. Biol. Chem. 278:40: 38194-205). Se usaron lisados de *E. coli* que contenían Fab para examen por ELISA de los resultados iniciales.

50 Se investigó la especificidad de los aglutinantes por examen por ELISA sobre el antígeno recubierto directamente o sobre el antígeno biotinilado. Para examen por ELISA en el antígeno recubierto directamente, se recurrieron placas de 384 pozos Maxisorp™ (Nunc; #460518) con 2,5 µg/mL de IL17C de ratón en PBS. Después de bloqueo de las placas con leche en polvo desnatación al 5 % en PBS, se añadieron lisados de *E. coli* que contenían Fab. La unión de los Fabs se detectó mediante IgG antihumana de cabra específica de F(ab)₂ conjugada a fosfatasa alcalina (diluida 1:5000) usando sustrato de fluorescencia Attophos (Roche: #11681982001). Se registró la emisión de fluorescencia a 535 nm con excitación a 430 nm. Para examen por ELISA en el antígeno biotinilado se recubrieron placas

5 Maxisorp™ de 384 pozos con IgG antihumana de oveja específica de fragmento Fd (sitio de unión, #PC075) diluido 1:1000 en PBS. Después de bloqueo con leche en polvo desnatada al 5 % en PBS, se añadieron lisados de *E. coli* que contenían Fab. Con posterioridad, se permitió que los fragmentos HuCAL®-Fab capturados se unieran a 1 µg/ml de IL17C de ratón biotinilada, que se detectó por incubación con estreptavidina conjugada a fosfatasa alcalina seguido por adición de sustrato de fluorescencia AttoPhos (Roche: #11681982001). Se registró la emisión de fluorescencia a 535 nm con excitación a 430 nm. Casi 9000 fragmentos Fab aislados del procedimiento de cribado fueron analizados en estos ensayos ELISA y aproximadamente 2900 fueron positivos en todos los ensayos ELISA.

Ejemplo 7: Caracterización de los aglutinantes por el ensayo de interacción de IL17C - receptor E de IL17

10 Para ensayar los lisados bacterianos brutos que contenían Fab en cuanto a la actividad neutralizante en modo examen de alto rendimiento se usó un ensayo ligeramente modificado como se indica en líneas generales en el ejemplo 3. Se recubrieron placas MSD de 384 pozos Maxisorp™ (Nunc; #460518) con 30 µL de IL17RE/Fc de ratón a 0,6 µg/mL en PBS, durante la noche, a 4 °C. Al día siguiente, se preincubaron 20 µL de lisados de *E. coli* que contenían Fab durante 30 minutos a TA con un volumen igual de IL17C de ratón biotinilada a 2 nM. Después del bloqueo de las placas durante 1 h con BSA al 5 % en PBS, se añadieron complejos anticuerpo-ligando preformados durante 1 h a IL17RE/Fc recubierto y se detectó unión de receptor por estreptavidina-ECL usando MSD Sector Imager 6000 (Meso Escala Descubrimiento, Gaithersburg, MD, EE. UU.).

15 20 Para determinar la actividad inhibitoria de IgG2a químérica humana-de ratón de anti-IL17C, purificada, en un ensayo de interacción de mIL-17 RE, se recubrieron placas MSD de 384 pozos Maxisorp™ con 30 µL de IL17RE/Fc de ratón a 75 ng/mL en PBS a 4°C, durante la noche. Al día siguiente, se preincubaron 25 µL de una dilución de anticuerpo en serie (concentraciones de 0,001 a 100 nM) durante 30 min a TA con un volumen igual de IL17C de ratón biotinilada a 0,125 nM. Después del bloqueo de las placas durante 1 h con BSA al 2,5 % en PBST, se añadieron complejos anticuerpo-ligando preformados durante 1 h a IL17RE/Fc recubierto y se detectó unión de receptor mediante estreptavidina-ECL usando MSD Sector Imager.

25 30 De todos los aglutinantes positivos de ELISA, el ensayo de interacción de IL17C - receptor E de IL17, seguido por secuenciación de los clones positivos, revelaron simplemente 141 clones de única secuencia pertenecientes a 33 familias de HCDR3 diferentes. Este número de redujo de nuevo por examen confirmatorio en ELISA y ensayo de inhibición de IL17RE/Fc de ratón. Para seleccionar los candidatos con mejor actividad inhibitoria, se prediluyeron lisados BEL hasta 1:500 para uso en ensayo de inhibición de IL17RE/Fc. Finalmente, pudieron identificarse 18 clones de única secuencia pertenecientes a 8 diferentes familias de HCDR3 que fueron positivos de manera consistente y repetida en el ensayo de interacción de IL17C - receptor E de IL17.

Ejemplo 8: Conversión de IgG policlonal

35 Se llevó a cabo conversión de los fragmentos Fab en un formato de IgG por clonación policlonal de los fragmentos Fab en el formato de IgG deseado. Se usó un formato de IgG químérica humana-de ratón para evitar las reacciones de inmunogenicidad dirigidas contra anticuerpos de IL17C antirratón administrados en una prueba *in vivo* de estudio conceptual con ratones sin manipular. Se usaron dos regiones constantes diferentes - el isotipo IgG2a y el IgG1. Se retiraron sitios potenciales de glicosilación ligados a N por mutagénesis de sitio dirigido usando el estuche de mutagénesis dirigida al sitio QuickChange II (Stratagene; #0200524). La diversidad de secuencias de todas las IgG recuperadas de este procedimiento se representa en la tabla 1.

Ejemplo 9: Producción a escala exploratoria de IgG

40 45 Todas las IgG recuperadas del procedimiento descrito en el ejemplo 8 fueron producidas en escala exploratoria en células HKB11 (Cho et al. (2002) J. Biomed Sci. Nov-Dec; 9(6 Pt 2):631-8) tanto en formato isotipo IgG2a humano/de ratón químico como IgG1 humano/de ratón químico, para valorar rendimientos de producción y la porción monomérica de los anticuerpos con dos regiones constantes diferentes. Las cantidades más altas podían producirse con anticuerpos del formato IgG2a humano/de ratón químico. Este formato también pasó con éxito el control de calidad en SEC (> 90 % de contenido en monómero). El formato IgG2a humano/de ratón químico se eligió, por lo tanto, para más ensayo funcional. El rendimiento de purificación y la porción de monómero cuando se determina en SEC se muestra en la figura 2.

Ejemplo 10: Determinación de la afinidad

50 Se valoraron todos los anticuerpos IgG2a humanos-de ratón químicos, purificados, sobre IL17C de ratón para determinación de EC₅₀ en ELISA partiendo de una concentración 100 nM. Se determinaron los valores de EC₅₀ en IL17C de ratón en 1 a 3 experimentos independientes. Los resultados se presentan en la figura 3.

55 Los valores de EC₅₀ oscilaron entre 200 pM y 1200 pM, con la mayoría de los valores de EC₅₀ alrededor de 300 pM. La actividad de unión de las 4 IgG (MOR12755, MOR12756, 12757, 12758) no pudo confirmarse con IgG2a purificada, por lo tanto, estas IgG se excluyeron de caracterización adicional. Ninguno de los anticuerpos mostró reactividad cruzada para IL17C humana (identidad de secuencias del 77 %), para IL-17B de ratón (identidad de secuencias del 30 %) o para la lisozima de antígeno de control negativo.

Se determinaron las afinidades monovalentes de anticuerpos anti-IL17C por valoración de equilibrio en disolución (SET) usando fragmentos Fab. La determinación de la afinidad en disolución se llevó a cabo básicamente como se describe en la bibliografía (Friquet et al., (1985) J. Immunol. Meth. 77: 305-19). Para mejorar la sensibilidad y la precisión del método SET, se transfirió de ELISA clásica a tecnología basada en ECL (Haenel et al. (2005) Anal Biochem. 339.1: 182-84).

5 Los aglutinantes se expresaron y se purificaron en formato Fab_FH. Algunos Fab no se unieron o no mostraron curva de unión sigmoidal en SET, por lo tanto, las afinidades solo se pudieron determinar para 10 candidatos. Las afinidades monovalentes oscilaban entre 48 pM y 4100 pM con la mayoría de los valores de K_D de los Fab en el intervalo de pM bajo (≤ 100 pM **Error! Fuente de referencia no encontrada**). Los resultados se presentan en la figura 4.

10 Ejemplo 11: Ensayo de interacción de IL17C - receptor E de IL17 con aglutinantes en formato IgG

Para caracterizar los anticuerpos en formato IgG2a humano/de ratón con más detalle, se determinaron para cada candidato los valores de IC_{50} en el ensayo de inhibición de receptor E de IL-17, como se describió en la presente memoria anteriormente en hasta 4 experimentos independientes.

15 Los resultados se muestran en la figura 5. 11 de cada una de las 12 IgG mostraron actividad inhibitoria oscilando los valores medios de IC_{50} entre 9 pM y 8442 pM. 9 de cada una de estas 11 IgG inhibitorias incluso presentaron valores de IC_{50} en el rango picomolar bajo. Los mejores candidatos pertenecían a diferentes familias de HCDR3 y eran de diferentes subtipos VL (kappa o lambda).

Ejemplo 12: Estabilidad en suero de ratón

20 Para analizar si eran adecuados los anticuerpos IL17C antirratón seleccionados, para administración *in vivo* en ratones, se determinó la estabilidad en suero de ratón para un subconjunto de 11 IgG purificadas que presentaron rendimientos de producción aceptables y unión específica a IL17C de ratón (véase anteriormente).

25 Se recubrieron placas de 96 pozos Maxisorp (Nunc; #442404) con avidina en una concentración de 1 µg/ml en PBS durante la noche a 4 °C. Al día siguiente, se incubaron IgG2a químéricas anti-IL17 en suero de ratón durante 24 h a 37°C en una concentración final de 100 µg/mL. Después de la etapa de incubación, se diluyeron los anticuerpos 1:100 en tampón LowCross (Candor Bioscience; #100500). Como referencia se diluyó recientemente el mismo conjunto de anticuerpos en tampón LowCross + suero de ratón al 1 % y se incubó durante 30 min a TA. Se incubaron placas recubiertas de avidina con tampón de bloqueo (tampón de bloqueo Superblock de Pierce, #37515) y con posterioridad se añadieron 100 µL de 0,1 µg/mL de biotina-IL17C en tampón LowCross a los pozos bloqueados. Después de una etapa de lavado se añadió una dilución seriada de las IgG incubadas en suero y recién diluidas. Se detectó la unión de las IgG mediante anticuerpo de detección conjugado con POD IgG2a antirratón (diluido 1:5000 en tampón LowCross) usando TMB de un componente para HRP como sustrato. Se detuvo la reacción añadiendo HCl 1 M y se midió la absorbancia a 450 nm.

30 Con la excepción de un candidato de IgG (MOR12760) que presentó sólo estabilidad en suero moderada, todos los demás anticuerpos presentaron una estabilidad muy buena en suero de ratón (coeficiente de variación ≤ 20 %) después de incubación durante 24 h a 37°C. Los resultados se representan en la figura 6.

Ejemplo 13: Selección de los aglutinantes para la prueba *in vivo* del estudio conceptual

Basándose en sus propiedades favorables con respecto a la productividad, estabilidad, unión y actividad funcional en el ensayo de inhibición de receptor IL-17RE y en un ensayo de gen indicador de NFkB celular, se seleccionaron MOR12743 y MOR12762 como candidatos para la prueba *in vivo* de estudio conceptual.

40 Ejemplo 14: Modelo CIA *in vivo*

14.1 Materiales

El adyuvante completo de Freund (CFA, por sus siglas en inglés) y el adyuvante incompleto de Freund (IFA, por sus siglas en inglés) se adquirieron en Difco (MI, EE. UU.). Se obtuvieron colágeno bovino tipo II (CII), lipopolisacárido (LPS) y Enbrel en MD Biosciences (Alemania); Sigma (P4252, L'Isle d'Abeau, Francia), Whyett (jerlinga inyectable de 25 mg, Francia), respectivamente. Todos los demás reactivos usados fueron de calidad reactivo y todos los disolventes fueron de calidad analítica.

14.2 Animales

Se obtuvieron ratones DBA1/J (macho, 6-7 semanas, de aprox. 20 gramos) en el Centre d'Elevage Regional Janvier (Laval, Francia). Se mantuvieron los ratones en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (0700 - 1900). Se mantuvo la temperatura a 22°C y se proporcionó alimento y agua *ad libitum*.

14.3 Artritis inducida por colágeno (CIA)

Un día antes del experimento, se preparó disolución de CII (2 mg/mL) con ácido acético 0,05 M y se almacenó a 4 °C. Justo antes de la inmunización, se mezclaron volúmenes iguales de adyuvante (IFA) y CII mediante un

homogeneizador en un frasco de vidrio preenfriado en un baño de agua de hielo. Puede requerirse adyuvante extra y homogenización prolongada si no se forma una emulsión. Se inyectaron por vía intradérmica 0,1 mL de la emulsión en la base de la cola de cada ratón el día 1, se efectuó una segunda inyección intradérmica reforzante (disolución de CII a 2 mg/mL en emulsión de 0,1 mL de CFA) el día 21. Este método de inmunización se modificó a partir de los métodos publicados (Brand et al, 2007, Collagen-induced arthritis. Nature Protocols; vol. 2 (5): 1269-1275; Lin et al., 2007, Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. Br J Pharmacol. Abr.; 150 (7):829-31).

14.4 - Diseño del estudio

14.4.1 Protocolo terapéutico

Los efectos terapéuticos de los anticuerpos se ensayaron en el modelo CIA de ratón. Se dividieron los ratones en grupos iguales de manera aleatoria y cada grupo contuvo 10 ratones. Todos los ratones fueron inmunizados el día 1 y se reforzaron el día 21. La dosificación terapéutica duró desde el día 31 al día 46. El grupo de control negativo fue tratado con vehículo (PBS) y el grupo de control positivo con Enbrel (10 mg/kg, x3 semana, i. p.). Se ensayó un anticuerpo de interés con 10 mg/kg, i. p. 3 veces por semana.

Por lo tanto, se usaron cinco grupos de tratamiento diferentes, en donde cada grupo consistió en diez ratones.

Grupo 1: Vehículo (PBS)

Grupo 2: Enbrel 10 mg/kg/x3 semana, i. p.

Grupo 3: MOR03207 10 mg/kg/x3 semana, i. p.

Grupo 4: MOR12743 10 mg/kg/x3 semana, i. p.

Grupo 5: MOR12762 10 mg/kg/x3 semana, i. p.

Se administraron anticuerpos anti-IL17C i. p. tres veces a la semana a 10 mg/kg. Se tomaron muestras de sangre (aprox. 250 µL) los días 31 y 46 para análisis farmacocinético.

14.4.2 Protocolo preventivo

Los efectos preventivos de los anticuerpos se ensayaron en el modelo CIA de ratón. Se dividieron los ratones en dos grupos iguales de manera aleatoria que contenían 20 ratones. Todos los ratones fueron inmunizados el día 1 y se reforzaron el día 21. La dosis profiláctica duró desde el día 21 al día 46. Se trató el grupo de control negativo con anticuerpo negativo (MOR03207, 10 mg/kg, x3 semana., i. p.). Se ensayó un anticuerpo de interés (MOR12762) a 10 mg/kg, x 3 semana, i. p.

Por lo tanto, se usaron dos grupos de tratamiento diferentes, en donde cada grupo consistió en veinte ratones.

Grupo 1: MOR03207 10 mg/kg/x3 semana, i. p.

Grupo 2: MOR12762 10 mg/kg/x3 semana, i. p.

Se administraron anticuerpos anti-IL17C i. p. tres veces a la semana a 10 mg/kg. Se tomaron muestras de sangre (aprox. 250 µL) los días 21, 36 y 46 para análisis farmacocinético.

14.5 Valoración clínica de artritis

Se calificó la artritis según el método de Khachigian 2006 (Collagen antibody-induced arthritis. (2006) Nature Protocols 1, 2512-6), Lin et al. 2007 (*supra*); Nishida et al. 2004 (Histone deacetylase inhibitor suppression of autoantibody-mediated arthritis in mice via regulation of p16INK4a and p21(WAF1/Cip1) expression. Arthritis Rheum. 10: 3365-76) y Brand et al. 2007 (*supra*). La hinchazón de cada una de las cuatro patas se calificó con la puntuación artística como sigue: 0 - sin síntomas; 1 - leve, pero enrojecimiento definido e hinchazón de un tipo de articulación tal como el tobillo o la muñeca o enrojecimiento aparente e hinchazón limitada a dedos individuales, sin considerar el número de dedos afectados; 2 - moderado enrojecimiento e hinchazón de dos o más tipos de articulaciones; 3 - intenso enrojecimiento e hinchazón de toda la pata incluyendo los dedos; 4 - extremidad inflamada al máximo con implicación de múltiples articulaciones (puntuación clínica de la artritis acumulativa máxima 16 por animal) (Nishida et al., 2004 (*supra*)).

Si se requiere, para permitir el metaanálisis de múltiples estudios terapéuticos pueden normalizarse los valores de la puntuación clínica como sigue:

ABC de puntuación clínica (puntuación del ABC):

El área bajo la curva (ABC) del día 31 (21) al día 46 se calculó para cada animal individual. El ABC de cada animal se dividió por el ABC promedio obtenido para el vehículo en el estudio del que se obtuvieron los datos sobre ese

animal y se multiplicó por 100 (es decir, el ABC se expresó como un porcentaje del ABC promedio del vehículo por estudio).

La puntuación clínica aumentó del día 21 al día 46 (puntuación de extremo):

La diferencia de puntuación clínica para cada animal se dividió por la diferencia de puntuación clínica promedio obtenida para el vehículo en el estudio del que se obtuvieron los datos sobre ese animal y se multiplicó por 100 (es decir, la diferencia se expresó como un porcentaje de la diferencia de puntuación clínica promedio para el vehículo por estudio).

14.6 Radiología (puntuación de Larsen)

Se tomaron fotos por rayos X de las patas posteriores de cada animal individual. Se asignó un número de identidad ciego, aleatorio, a cada una de las fotos y se ordenó la gravedad de la erosión ósea mediante tres marcadores independientes con el sistema de puntuación de Larsen radiológico como sigue: 0 - normal con contornos óseos intactos y espacio articular normal; 1 - ligera anormalidad mostrando uno o dos cualesquiera de los huesos metatarsales exteriores una ligera erosión ósea; 2 - anormalidad temprana definida mostrando de tres a cinco cualesquiera de los huesos metatarsales exteriores erosión ósea; 3 - anormalidad destructiva media mostrando todos los huesos metatarsales exteriores así como uno o dos cualesquiera de los huesos metatarsales interiores erosiones óseas definidas; 4 - anormalidad destructiva grave mostrando todos los huesos metatarsales erosión ósea definida y al menos una de las articulaciones metatarsales internas completamente erosionada dejando algunos contornos de articulaciones óseas parcialmente protegidos; 5 - anormalidad de mutilación sin contornos óseos. Este sistema de puntuación es una modificación de Salvemini et al., 2001 (Amelioration of joint disease in a rat model of collagen-induced arthritis by M40403, a superoxide dismutase mimetic. Arthritis Rheum. 44:2909-21); Bush et al., 2002 (Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. Arthritis Rheum. 46: 802-5); Sims et al., 2004, (Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. Arthritis Rheum., 50: 2338-46) y Jou et al., 2005 (Thrombospondin 1 as an effective gene therapeutic strategy in collagen-induced arthritis. Arthritis Rheum. 52:339-44).

14.7 Resultados

En el modelo de tratamiento, se valoró el tratamiento mediante la puntuación clínica y la puntuación de Larsen. Los resultados se representan en la figura 7 y la figura 8. Sorprendentemente, ambos anticuerpos anti-IL17C ensayados (MOR12743 y MOR12762) demostraron una inhibición significativa de la inflamación. El anticuerpo de control negativo, MOR03207, no inhibió la inflamación, mientras que el control positivo, Enbrel, inhibió el progreso de la enfermedad.

En el modelo preventivo, se valoró el tratamiento mediante la puntuación clínica y la puntuación de Larsen. Los resultados se muestran en la figura 9. Sorprendentemente, el anticuerpo anti-IL17C ensayado (MOR12762) demostró una inhibición significativa de la inflamación y degradación ósea. El anticuerpo de control negativo, MOR03207, no inhibió ni la inflamación ni la erosión ósea.

14.8 Estado estable FC

En la predosis, los días 31 y 46 (protocolo de tratamiento) o los días 21, 36 y 46 (protocolo preventivo), se recogieron muestras de sangre en el seno retroorbital con heparina de litio como anticoagulante. Se centrifugaron las muestras de sangre completa y se almacenaron las muestras de plasma resultantes -20 °C pendientes de ensayo.

Ejemplo 15 - Modelo de humo de tabaco

Las exposiciones diarias de los ratones (C57BL/6J, Charles River) a humo de tabaco (HT) durante 11 días consecutivos dio como resultado inflamación pulmonar, como se indica por un aumento en el número total de células recuperadas en el lavado bronquioalveolar (LBA), cuando se compara con un grupo expuesto al aire tratado de manera similar, 24 h después de la exposición final. La respuesta consistió en aumentos significativos en los números de macrófagos, células epiteliales, neutrófilos y linfocitos recuperados en el LBA.

Se administró MOR12743 por vía intraperitoneal (i. p.), 1 h previamente a la exposición a HT los días 1, 4, 7 y 10 de exposición. Esto dio como resultado una inhibición significativa en el número total de células recuperadas en el LBA y específicamente en los números de células epiteliales y neutrófilos.

Se administró MOR03207 por vía intraperitoneal (i. p.), 1 h previamente a la exposición a HT los días 1, 4, 7 y 10 de exposición. Esto no dio como resultado ninguna inhibición significativa en los números totales de células o los números de tipos de células identificados de manera específica cualesquiera recuperados en el LBA.

Se administró roflumilast (ChemPharmaServe Ltd. Ref. 0010206), 5 mg/kg, por vía oral (p. o.), 1 h previamente a cada exposición a HT. Esto inhibió de manera significativa el número total de células recuperadas en el LBA y

específicamente los números de células epiteliales, neutrófilos y linfocitos.

Todos los grupos expuestos a HT mostraron alguna pérdida de peso corporal, pero esto no fue significativo cuando se comparó con el grupo expuesto al aire en el sacrificio el día 12.

15.1 Materiales

5 Vehículo para administración i. p.: D-PBS pH 7,4 (Producto PAA Ref. H15-002, Lote H00208-2353)

Vehículo para administración p. o.: PEG 200/agua para inyección (60 %/40 % v/v)

Se obtuvo solución salina tamponada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés), para el lavado broncoalveolar (LBA), en Gibco. Se obtuvo eutatal (pentobarbitona sódica) en Merial Animal Health Ltd. Se generó el humo de tabaco usando cigarrillos 'Marlboro 100' adquiridos de un proveedor comercial.

10 Formulaciones:

Se congelaron MOR12743 y MOR03207, a 1 mg/mL. Se dejó que las dos sustancias de ensayo descongelaran a 4 °C durante la noche previamente a la administración.

Se formuló roflumilast poniendo una cantidad prepesada en un mortero y triturándola con cuidado mientras se añadía vehículo (PEG200/agua, 60 %/40 % v/v), gota a gota, para formar una suspensión. Las suspensiones se mezclaron en vórtice previamente a la administración.

15.2 Métodos

Estudios previos han establecido que los números totales de células recuperadas en el LBA eran significativamente elevados 24 h después de la última de las 11 exposiciones a HT diarias. En este estudio, se usó para análisis un instante del tiempo de 24 h después de la exposición al aire o a HT final.

20 Se administró vehículo (PBS), MOR12743 y MOR03207 i. p., 1 h previamente a la exposición a HT los días 1, 4, 7 y 10 del estudio. Se administró roflumilast p. o., 1 h previamente a cada exposición a HT.

15.2.1 Exposición de los animales a HT a diario durante 11 días consecutivos.

En este protocolo de exposición, se expusieron los ratones en grupos de 5 en cámaras de policarbonato claras (27 cm x 16 cm x 12 cm). Se dejó que el HT de los cigarrillos 'Marlboro 100' entrara en las cámaras de exposición a un caudal de 100 mL/min. Para minimizar cualquier problema potencial producido por la exposición repetida a un nivel alto de HT, el periodo de exposición a HT se aumentó inicialmente de 25 minutos al comienzo del estudio (día 1) a un máximo de 45 minutos el día 3. El plan de exposición usado en este estudio fue como sigue:

Día 1:	25 min de exposición (~5 cigarrillos)
Día 2:	35 min de exposición (~7 cigarrillos)
Días 3-11:	45 min de exposición (~9 cigarrillos)

Se ventilaron las jaulas de exposición después de 10 min y cada 5 min después.

30 Se expuso un grupo más de ratones al aire en una base diaria para extensiones de tiempo equivalentes como controles simulados (sin exposición a HT).

15.2.2 Lavado broncoalveolar y ensayo cytopspin

El lavado broncoalveolar se realizó como sigue:

35 Se canuló la tráquea usando una cánula de acero inoxidable de conector Luer de 10 mm de largo. Se usó solución salina tamponada con fosfato (PBS) como el fluido de lavado. Se instiló con cuidado un volumen de 0,4 ml y se retiró 3 veces usando una jeringa de 1 ml y después se puso en un tubo Eppendorf y se mantuvo en hielo previamente a determinaciones posteriores.

Se llevaron a cabo recuentos de células totales como sigue:

40 Se separó el fluido de lavado de las células por centrifugación (6 min a 356 rad/s (3400 rpm), RCF (fuerza centrífuga relativa, por sus siglas en inglés) = 3070 x g - 'Eppendorf Mini Spin') y se decantó el sobrenadante y se congeló para posibles análisis posteriores. Se resuspendió el botón celular en un volumen conocido de PBS y se calcularon los

números de células totales por recuento de una alícuota teñida (tinción de Turk) bajo el microscopio usando un hemocitómetro.

Se llevaron a cabo recuentos de células diferenciales como sigue:

5 Se diluyó el botón celular residual a aproximadamente 105 células por mL. Se puso un volumen de 500 µL en el embudo de un portaobjetos de *cytospin* y se centrifugó durante 8 min a 84 rad/s (800 rpm), RCF = 72,26 x g (Shandon Cytospin 3). Se secó al aire el portaobjetos y se coloreó usando tinción Wrights/Giemsa según las instrucciones registradas. Cuando se secó y se deslizó la cubierta, se llevaron a cabo recuentos de células diferenciales usando microscopía óptica. Se contaron aproximadamente 400 células para cada portaobjetos. Se identificaron las células usando técnicas morfométricas clásicas.

10 15.3 Regímenes de tratamiento

En este estudio, se sometieron 4 grupos de ratones a exposición diaria a HT, durante 11 días, y se sacrificaron el día 12, 24 h después de la exposición a HT final. Se administró a tres grupos vehículo (D-PBS), MOR12743 o MOR03207 i. p., 1 h previamente a la exposición a HT los días 1, 4, 7 y 10 del estudio. Se administró a un grupo roflumilast p. o., 1 h previamente a cada exposición a HT. Se expuso un grupo más al aire durante 11 días consecutivos y se sacrificaron el día 12, 24 h después de la exposición al aire final. Se administró vehículo (D-PBS) a este grupo, i. p., 1 h previamente a la exposición los días 1, 4, 7 y 10 del estudio. Para todos los grupos n = 10.

15.4 Procedimientos de muestreo

Todos los ratones fueron sacrificados el día 12, por sobredosis de anestésico de barbiturato intraperitoneal, 24 h después de exposición final al aire o a HT. Se tomó una muestra de sangre sobre heparina de la vena subclavia y se separó el plasma por centrifugación y se almacenó a -40 °C. Se llevó a cabo un LBA usando 0,4 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se usaron células recuperadas del LBA para los recuentos de células totales y de células diferenciales. Los sobrenadantes del LBA y el botón celular restante se almacenaron a -40 °C y -80 °C, respectivamente, para posibles futuros análisis. Después del LBA, se dejó la cánula ajustada. Se retiraron el corazón y los pulmones después de abrir cuidadosamente el tórax y reduciendo cada lado del esternón y las costillas. Se cerró el lóbulo izquierdo, se retiró, se congeló de manera instantánea y se almacenó a -80 °C. Se infló el lóbulo derecho con formalina tamponada con fosfato al 10 % (PBF, por sus siglas en inglés) a una presión de 18 cm de PBF durante 20 minutos. Después se ligó la tráquea por debajo de la cánula y se retiró la cánula. Se sumergieron corazón, pulmón y tráquea en PBF.

15.5 Medición de datos y análisis estadístico

30 Los resultados se presentan como puntos de datos individuales para cada animal y se calculó el valor medio para cada grupo.

Los datos se sometieron inicialmente, por lo tanto, a un análisis de una vía de ensayo de la varianza (ANOVA), seguido por una corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones para ensayar diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento. Se consideró que un valor de "p" <0,05 era estadísticamente significativo.

35 Se calcularon las inhibiciones en porcentaje usando la fórmula a continuación:

$$\% \text{ Inhibición} = (1 - \left(\frac{\text{Resultado grupo de tratamiento} - \text{Result. grupo simulación}}{\text{Resultado grupo vehículo HT} - \text{Result. grupo simulación}} \right)) \times 100$$

15.6 Resultados

40 15.6.1 Inflamación pulmonar, como se indica por el aumento en el número de células recuperadas en el LBA, inducida por exposiciones diarias a HT.

Se expuso un grupo a HT diariamente durante 11 días y se le administró vehículo (D-PBS), i. p., 1 h previamente a la exposición a HT los días 1, 4, 7 y 10 del estudio. Cuando se comparó con un grupo expuesto al aire tratado de manera similar, los ratones presentaron inflamación pulmonar presentada como un incremento significativo ($p < 0,001$) en el número total de células recuperadas en el LBA en el sacrificio el día 12 (24 h después de la exposición a HT final). Esta inflamación consistió en incrementos significativos en los números de macrófagos, células epiteliales, neutrófilos y linfocitos ($p < 0,001$ para todos), cuando se compara con los animales expuestos al aire (simulación) (Tabla 2).

Tabla 2: Resumen de los efectos de la exposición a HT durante 11 días consecutivos en respuestas inflamatorias pulmonares en ratones.

Marcadores inflamatorios (LBA)	Exposición a HT Días 1-11	
	Veces de aumento*	p
Células totales	9,5	<0,001
Macrófagos	7,3	<0,001
Células epiteliales	6,6	<0,001
Neutrófilos	551,8	<0,001
Eosinófilos	80,1	n. s.
Linfocitos	96,7	<0,001

* Cuando se compara con el grupo de control expuesto al aire en el mismo instante de tiempo.

Se sometieron los datos a ANOVA. Se consideró que un valor de "p" <0,05 era estadísticamente significativo. n. s. = no estadísticamente significativo.

15.6.2 Efecto de administración i. p. de MOR12743 en inflamación pulmonar, como se indica por el aumento en el número de células recuperadas en el LBA, inducido por exposiciones diarias a HT.

5 MOR12743, 5 mg/kg, administrado i. p., 1 h previamente a exposición a HT los días 1, 4, 7 y 10, inhibió de manera significativa los números de células totales recuperadas en el LBA (26 %, p < 0,001) y específicamente células epiteliales (52 %, p < 0,001) y neutrófilos (48 %, p < 0,001). El grado y la significancia de la inhibición se resumen en la tabla 3.

15.6.3 Efecto de administración i. p. de MOR03207 en inflamación pulmonar, como se indica por el aumento en el número de células recuperadas en el LBA, inducido por exposiciones diarias a HT.

10 MOR12743, 5 mg/kg, administrado i. p., 1 h previamente a exposición a HT los días 1, 4, 7 y 10, no inhibió de manera significativa los números de células totales recuperadas en el LBA o los números de cualquier tipo celular identificado de manera específica, elevados, después de exposición a HT. Los datos se resumen en la tabla 3.

15.6.4 Efecto de administración oral de roflumilast en inflamación pulmonar, como se indica por el aumento en el número de células recuperadas en el LBA, inducido por exposiciones diarias a HT.

15 Roflumilast, 5 mg/kg, administrado p. o., 1 h previamente a cada exposición a HT, inhibió de manera significativa los números de células totales recuperadas en el LBA (32 %, p < 0,001) y específicamente células epiteliales (50 %, p < 0,001), neutrófilos (56 %, p < 0,001) y linfocitos (54 %, p < 0,01). El grado y la significancia de la inhibición se resumen en la tabla 3.

20 Tabla 3: Resumen de los efectos de MOR12743, MOR03207 y roflumilast sobre las respuestas inflamatorias inducidas por HT en ratones.

Compuesto	MOR12743		MOR03207		Roflumilast	
Tratamiento	5 mg/kg i. p. los días 1, 4, 7 y 10.		5 mg/kg i. p. los días 1, 4, 7 y 10.		5 mg/kg p. o. una vez al día	
Inhibición	%	valor p	%	valor p	%	valor p
Células totales	26	<0,001	0	n. s.	32	<0,001
Macrófagos	6	n. s.	-3	n. s.	13	<0,001
Células epiteliales	52	<0,001	8	n. s.	50	<0,001

Compuesto	MOR12743		MOR03207		Roflumilast	
Tratamiento	5 mg/kg i. p. los días 1, 4, 7 y 10.		5 mg/kg i. p. los días 1, 4, 7 y 10.		5 mg/kg p. o. una vez al día	
Neutrófilos	48	<0,001	-1	n. s.	56	<0,001
Linfocitos	24	n. s.	20	n. s.	54	<0,01
Eosinófilos	Aumento no estadísticamente significativo después de exposición a HT.					
Todos los datos se sometieron a un ensayo ANOVA para comparaciones para ensayar diferencias significativas entre grupos de tratamiento. Se consideró que un valor de "p" < 0,05 era estadísticamente significativo. n. s. = no estadísticamente significativo.						

15.6.5 Efecto del tratamiento en los pesos corporales de ratones durante las once exposiciones diarias a HT.

Para vigilar la salud de los ratones durante la duración del protocolo de exposición, se pesaron los ratones al comienzo del estudio, el día 6 y el día 12 previamente al sacrificio. Durante los 12 días del estudio, los ratones con exposición simulada presentaron poco cambio o ninguno en el peso corporal. Todos los grupos expuestos a HT mostraron alguna pérdida de peso corporal durante este periodo, pero estas pérdidas no fueron estadísticamente significativas.

15.7 Conclusión

MOR12743, 5 mg/kg, administrado i. p., los días 1, 4, 7 y 10, inhibió de manera significativa el número total de células recuperadas en el LBA y específicamente células epiteliales y neutrófilos. MOR03207, 5 mg/kg, administrado de la misma manera, no presentó efecto en el número de células totales recuperadas en el LBA o en los números de cualquier tipo celular identificado de manera específica.

El compuesto de referencia, roflumilast, 5 mg/kg, administrado p. o., 1 h previamente a cada exposición a HT, inhibió de manera significativa el número total de células recuperadas en el LBA y específicamente células epiteliales, neutrófilos y linfocitos. La respuesta fue similar a la observada en estudios previos.

Todos los grupos expuestos a HT mostraron alguna pérdida de peso corporal durante el periodo de estudio de 12 días, pero no hubo diferencias significativas entre ninguno de los grupos de tratamiento.

Ejemplo 16 - Instilación intranasal de LPS: un modelo en ratones de neutrofilia aguda de pulmón.

Se realizaron dos estudios independientes con un mAb negativo y dos mAb positivos en la instilación intranasal de modelo en ratones de lipopolisacárido (LPS) de neutrofilia aguda de pulmón, un modelo que imita algunos aspectos relevantes de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los efectos se midieron por recuento de células inflamatorias de lavado bronquioalveolar (LBA).

16.1 Grupos de estudio

Se trataron varios grupos de ratones con diferentes anticuerpos y dexametasona y se comparó con los ratones sometidos a LPS solo. El resumen de los grupos se proporciona en la tabla 4.

Tabla 4

	Número de animales en el grupo	Dosis	Vía	Frecuencia	Vehículo
Solución salina	5	-	-	-	-
LPS	10	10 µg/ratón	Intranasal	-	Solución salina
LPS+DEX	10	30 mg/kg	Per os	Dos veces al día	MC 0,5 %

	Número de animales en el grupo	Dosis	Vía	Frecuencia	Vehículo
LPS+MOR0 3207	10	5 mg/kg	Por vía intraperitoneal	UNA VEZ	D-PBS
LPS+MOR1 2743	10	5 mg/kg	Por vía intraperitoneal	UNA VEZ	D-PBS
LPS+MOR1 2762	10	5 mg/kg	Por vía intraperitoneal	UNA VEZ	D-PBS

16.2 Materiales

- Lipopolisacárido (LPS): de *Escherichia coli* 055:B5, ref.: L4524-25MG, purificado por cromatografía de afinidad lote: 018K4077 - Sigma. Se preparó LPS por volumen administrado por instilación intranasal: 50 µL/ratón (10 µg/50 µL)
- Solución salina: cloruro de sodio 0,9 %, lote 9F0191 (sin endotoxina, Lavoisier)
- Ketamina: Imalgene MERAL 1000, 10 mL
- Xilazina: Rompun BAYER PHARMA 2 %, 25 mL
- Isoflurano: Aerrane, lote 10E28A35
- Metilcelulosa (MC): VWR, ref. AX021233 lote M1395
- Preparación de dexametasona (DEX): 30 mg/kg, 10 mL/kg, 0,2 mL/ratón, p. o.
- Se congelaron los anticuerpos, a 1 mg/mL. Se dejó que las sustancias de ensayo descongelaran a 4 °C durante la noche previamente a la administración. Todos los anticuerpos estuvieron listos para uso en la descongelación (o se diluyeron improvisadamente).

16.3 Animales

Se usaron en el estudio ratones hembra BALB/c de Harlan (Francia). El peso de los ratones fue alrededor de 20 g.

16.4 Procedimientos experimentales

Administración intranasal

Los ratones fueron anestesiados por inhalación de isoflurano. Durante la respiración, se instiló por vía intranasal LPS. Después de 24 h, se anestesiaron los ratones por vía intraperitoneal (IP) y se llevó a cabo procedimiento de lavado bronquioalveolar. Los ratones fueron anestesiados por inyección de solución anestésica de 0,1 mL por 10 g del peso del ratón. La solución anestésica estaba constituida por 18 ml de NaCl al 0,9 %, 0,5 mL de xilazina (5 mg/kg) y 1,5 mL de ketamina (75 mg/kg).

Lavado bronquioalveolar (LBA)

Se expuso la tráquea por incisión de la línea media y se canuló (con un catéter de ratones). Se llevó a cabo un LBA dos veces usando 1 mL de tampón PBS estéril. Se retiró fluido de lavado y se centrifugó a 157 rad/s (1500 rpm) durante 10 min a 4 °C. Se resuspendió el botón celular en 200 µL de tampón de PBS. Se contaron las células usando un contador de células (Vet abc, Francia). Se mantuvo el sobrenadante de fluido de lavado a -20 °C para dosificación de mediadores de la inflamación.

16.5 - Diseño del estudio

Dexametasona: Se realizó tratamiento con dexametasona 24, 16 y 1 hora previamente a instilación de LPS y 6 horas después de administración de LPS

Anticuerpos: 24 horas antes de instilación de LPS, se trajeron los ratones con uno de los mAb (MOR03207, MOR12762 o MOR12743).

Para todos los grupos, se llevó a cabo LBA 24 horas después de administración de LPS y se midió el contenido de

células.

Resultados

Los resultados se analizaron usando la prueba t de Student. Se compararon los contenidos en células de LBA de ratones tratados con anticuerpo o dexametasona con el contenido en células en ratones sometidos solo a LPS. Se consideraron los promedios +/- sem (error estándar de la media, por sus siglas en inglés) de los contenidos en células de los ratones en cada grupo. Los resultados se presentan en la figura 10.

Conclusión

El tratamiento único con anticuerpo MOR03207 (control negativo) a 5 mg/kg no inhibió de manera significativa (tendencia n. s.) la selección de células inflamatorias en el BALF. Al mismo tiempo, un solo tratamiento con anticuerpo MOR12762 o MOR12743 a 5 mg/kg inhibió de manera significativa la selección de células inflamatorias en el BALF. Esto indica que la IL17C regula la neutrofilia grave y es una diana terapéutica para enfermedades pulmonares tales como EPOC.

Por lo tanto, se demuestra por primera vez que los antagonistas de la IL17C, por ejemplo, los anticuerpos de IL17C, son eficaces en el tratamiento de trastornos y enfermedades inflamatorias.

15 Ejemplo 17 - Perfil de expresión de la IL17C en tejido respiratorio humano

En este estudio, se midió la expresión de la IL17C por PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR, en inglés) en diferentes tipos de tejido respiratorio humano (bronquio terciario, bronquio cuaternario y arteria pulmonar) de muestras tanto de control como de enfermedad. Las muestras de control procedían de donadores no fumadores y fumadores mientras que las muestras de enfermedad procedían de pacientes de EPOC, pacientes con bronquitis aguda/crónica y pacientes con enfisema pulmonar.

17.1. Purificación de ARN y CC (control de calidad)

Se aisló ARN total de los tejidos congelados usando metodologías clásicas de acuerdo con los protocolos de los proveedores o con adaptaciones propias.

Criterios de CC cumplidos (datos no mostrados):

25 Presencia de ARN ribosómico 18S

Número de copias mínimo de transcritos de ARNm de los genes de control, determinado usando qRT-PCR, como sigue:

- β-actina (longitud del amplicón 295 pb) > 3.800 copias de transcripto/100 ng de ARN total
- gliceralehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH, longitud del amplicón 71 pb) > 10.000 copias de transcripto/100 ng ARN total
- No contaminación del ADN

17.2 Tratamiento de muestras de ARN con ADNasa

Se trató ARN total con ADNasa I exenta de ARNasa para eliminar el ADN genómico residual (ADNg). Para ensayar la eliminación exitosa de ADN de muestras de ARN, se realizó qPCR sin previa transcripción inversa. La ausencia de una señal de multiplicación confirmó que las muestras de ARN estaban exentas de ADN.

17.3 Conjuntos de sonda y cebador

Los conjuntos de sondas y cebadores usados para qRT-PCR se muestran a continuación:

Tamaño del amplicón de la IL17C: 72 pb

Cebador directo:	5' - ATGAGGACCGCTATCCACAGA - 3' (SEQ ID No.:184)
Cebador inverso:	5' - CCCGTCCGTGCATCGA - 3' (SEQ ID No.:185)
Sonda:	5' - TGGCCTTCGCCGAGTGCCTG - 3' (SEQ ID No.:186)

40 Se etiquetó la sonda en el extremo 5' con 6-carboxifluoresceína (FAM) y en el extremo 3' con 6-carboxi-tetrametil-

rodamina (TAMRA).

17.4 Síntesis de ADNc

Se incubó ARN de ADNasa con los cebadores inversos para beta 1, beta 2, beta 3 y GAPDH en tampón de transcripción inversa, calentándose las muestras a 72 °C (para retirar la estructura secundaria) y enfriando después a 55 °C (para hibridar los cebadores). Se añadieron transcriptasa inversa MuLV y nucleótidos y se incubaron las mezclas de reacción durante 30 minutos a 37 °C para permitir que tuviera lugar la síntesis de ADNc. Después se calentaron las muestras a 90 °C durante 5 minutos para desnaturizar la transcriptasa inversa.

17.5 qRT-PCR

Se usó metodología de multiplexación - usando qRT-PCR para la medición simultánea de los niveles de ARNm de los genes de interés y GAPDH. La medición simultánea de GAPDH en cada tubo de ensayo proporcionó una comprobación de CC para una exitosa transcripción inversa y qRT-PCR. Se llevaron a cabo las reacciones con ADNc procedente de 50 ng de ARN total. Se añadieron cebadores directos e inversos y sondas para cada diana y GAPDH a la mezcla de reacción junto con nucleótidos, tampón y polimerasa Taq AmpliTaq GoldTM. Las condiciones de la PCR fueron: 94 °C durante 12 minutos (etapa de activación enzimática), seguido por 40 ciclos de 94 °C durante 15 segundos (etapa de desnaturalización) y 60 °C durante 30 segundos (para hibridar I y extender). Despues del ensayo de sensibilidad, se aumentó la temperatura de la PCR inicial para beta 3 a 97 °C.

Resultados

Los datos presentados aquí muestran que la IL17C, un miembro de la familia de la interleucina 17 de citocinas proinflamatorias, se expresa de manera constitutiva en el pulmón humano. Además, se observaron niveles aumentados de expresión de IL17C en muestras de tejido pulmonar procedentes de donadores con enfermedades respiratorias inflamatorias diagnosticadas como EPOC, bronquitis o enfisema pulmonar, en comparación con las muestras de control (Figura 11).

Ejemplo 18 - Modelo de psoriasis en ratones inducida por imiquimod (IMQ)

La función proinflamatoria de la IL17C en la piel se examinó en un modelo de psoriasis en ratones con inflamación cutánea no infecciosa donde el imiquimod agonista de TLR7-TLR8 tópico induce lesiones cutáneas psoriásicas caracterizadas por proliferación epidérmica e infiltración de leucocitos, que son dependientes de citocinas TH17 patógenas (Van der Fits et al., J of Immunol. 1 de mayo de 2009; 182(9):5836-45). La función de la IL17C en este modelo particular se documentó recientemente (Ramirez-Carrozzi et al., Nat Immunol. 2011 12(12):1159-66) y se proporcionó una prueba genética convincente de la función de la IL17C en el modelo de la enfermedad con IL17C-/- ratones. Se usó el mismo modelo de psoriasis para estudiar más la respuesta de la IL17C a IMQ en la piel e identificar las células que producen la IL17C.

18.1 Reactivos

Se usaron vaselina (Vaseline officinale, Cooper) e imiquimod crema (Aldara, crema al 5 %, MEDA). Los anticuerpos usados fueron IL17A/F antirratón (R&D System, clon 50104, ref. MAB421) e IL23p40 antirratón (eBioscience, clon C17.8, ref. 16-7123-85).

18.2 Animales

Se obtuvieron ratones Balb/c N (hembra, 18-20 g, aprox., de 10 semanas) en CERJ o Halan (Francia). Se mantuvieron los ratones en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (0700 - 1900). Se mantuvo la temperatura a 22°C y se proporcionó alimento y agua *ad libitum*.

40 18.3 Procedimientos experimentales

Para inducir una respuesta psoriásica, una dosis típica diaria de 62,5 mg de imiquimod crema sobre el dorso rasurado y la oreja derecha durante 5 días consecutivos (D0-D4), que se traduce en una dosis diaria de 3,13 mg del compuesto activo. El grupo de control se constituyó con ratones a los que se administró la misma cantidad de vaselina en crema. Se observó cada día la gravedad de la inflamación cutánea (eritema, descamación y engrosamiento). Se registró a diario el peso corporal. En la necropsia y en los días indicados, se midieron las orejas y los grosorres de la piel del dorso usando un micrómetro (Mitutoyo). Se recogieron muestras de la piel del dorso y las orejas para histología y expresión génica. Se midió el peso del bazo y el timo.

18.4 - Diseño del estudio

Se dividieron los ratones en grupos iguales (n=10) de manera aleatoria. Al grupo de IMQ se administró una dosis tópica diaria de 62,5 mg de imiquimod crema sobre el dorso rasurado y la oreja durante 5 días consecutivos (D0-D4), que se traduce en una dosis diaria de 3,13 mg del compuesto activo. Se constituyó el grupo de control con ratones de control a los que se administró la misma cantidad de vaselina. Se formularon anticuerpos en PBS, se ensayaron a 10 mg/kg (200 ug/ratón) y se les administró i. p., 3 días antes y en el comienzo del experimento (D0),

por lo tanto, se usaron 6 grupos de tratamiento diferentes:

- Control (vaselina)
- IMQ (Aldara crema al 5 %)
- IMQ + MOR03207_h/m 10 mg/kg i. p. (Ab de control negativo)
- 5 • IMQ + MOR12743_h/m 10 mg/kg i. p.
- IL17A/F antirratón 10 mg/kg i. p.
- IL23p40 antirratón 10 mg/kg i. p.

18.5 Resultados

Se detectó expresión de la proteína IL17C usando anticuerpos MOR12743 biotinilados e IHC. Se expresó IL17C en los mastocitos de la dermis tanto en grupos de control como en grupos tratados con IMQ (datos no mostrados). Como respuesta a IMQ, la expresión de IL17C aumentó en queratinocitos de la epidermis de D2 a D4 - con la mayor expresión observada en D3- así como en algunas células inflamatorias más pequeñas de la dermis y el estrato. MOR03207 (control de isotipo) no presentó coloración independientemente de las condiciones.

Esta observación estaba en consonancia con la expresión génica de IL17C. Los niveles basales no fueron detectables para IL17A e IL17F y bajos para IL17C e IL23p19. IL17A, IL17F aumentaron lo máximo por IMQ en la piel del dorso después de 96 h mientras que IL23p19 e IL17C aumentaron más temprano con un máximo a las 48 h. IL17RA e IL17RE se expresaron bien con cambios de expresión muy moderados en respuesta a IMQ.

Se valoraron los efectos de la neutralización de anticuerpos relevantes para la ruta o específicos para IL17C en la psoriasis inducida por IMQ por una medición histológica de espesor epidérmico. Los anticuerpos de IL-17A e IL-23p40 presentaron efectos preventivos parciales en consonancia con el conocimiento común en el campo. El efecto de los anticuerpos neutralizantes de MOR1243 fue significativo demostrándose así que la neutralización de IL17C puede prevenir de manera significativa el espesor epidérmico inducido por IMQ en la piel de oreja de ratón (figura 12).

Ejemplo 19 - Expresión de la IL17C y función en queratinocitos epidérmicos humanos primarios

Para explorar más la función de IL17C en la psoriasis, nos centramos en la expresión de IL17C y la función en queratinocitos epidémicos humanos primarios.

19.1 Cultivos de queratinocitos epidérmicos humanos normales adultos (NHEK-Ad)

Se obtuvieron queratinocitos epidérmicos humanos normales primarios criopreservados de adulto de Lonza y se cultivaron en medio de cultivo gold para queratinocitos (KGM-Gold™) que se preparó enriqueciendo el medio basal gold para queratinocitos (KBM-Gold™) con varios SingleQuots™ de suplementos de factor de crecimiento incluyendo extracto de pituitaria bovina, hidrocortisona, hEGF, epinefrina, transferrina, insulina y GA-1000 (medios y suplementos todos de Lonza). Las células que se extendieron durante 2 pasos más se sembraron en placas de 96 pozos (25 000 c/pozo) en KGM-Gold™. Después de cultivo durante la noche, se retiró el medio y se cambió a KGM-Gold™ sin hidrocortisona previamente a la adición de varios activadores de citocinas. Se extrajo ARN total en varios instantes de tiempo y se determinó la expresión de IL-17RE, IL17C y β-defensina-2 (DEF4B) por RT-PCR cuantitativa. El sobrenadante celular recogido se mantuvo a -20 °C hasta que se analizó en cuanto a los niveles de β-defensina-2 (hBD2) segregada usando ELISA. La IL17C humana recombinante era de Novus Biologicals. La IL-1β y el TNFα recombinantes humanos fueron de PeproTech. La IL-17A y la IL-22 recombinantes humanas fueron de R&D Systems. Los siguientes agonistas de receptor tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) fueron adquiridos en InvivoGen: flagelina (FLA) purificada de *S. typhimurium* (agonista de TLR5), guardiquimod (agonista de TLR7), CL097 (agonista de TLR7/8) y oligonucleótido CpG ODN 2611 (agonista de TLR9). El lipopolisacárido agonista de TLR4 (LPS, de serotipo 026:B6 *E. Coli*) se obtuvo de Sigma.

19.2 RT-PCR cuantitativa

Se extrajo ARN total de células usando el miniestuche RNeasy (Qiagen) y se sometió a transcripción inversa usando reactivos de transcripción inversa Taqman® (Applied Biosystems). Se prepararon reacciones PCR de veinticinco μ l usando mezclas patrón de PCR universales Taqman®/No AmpErase® UNG y se prediseñaron conjuntos de cebador de expresión génica/sonda de acuerdo con las necesidades de la prueba (todos Applied Biosystems). Se llevó a cabo qPCR en el ABI Prism® 7000 (Applied Biosystems). Se normalizó la expresión génica para el gen constitutivo GAPDH y se expresó como valores ΔCt , con $\Delta Ct = Ct_{gen} - Ct(GAPDH)$ o se expresó como nivel de ARNm relativo de expresión específica de genes cuando se obtiene usando el método $2^{-\Delta Ct}$.

19.3 ELISA hBD2

Se desarrolló el siguiente protocolo y se válido para medir los niveles de hBD2 usando captura y detección de anticuerpos obtenidos de PeproTech (cat. núm. 900-K172). Se recubrieron placas blancas de 384 pozos de Lumitrac 600 (Greiner) con 40 µL de solución de anticuerpos de captura anti-hBD2 (0,5 µg/mL en PBS). Después de incubación durante la noche a 4 °C, se lavaron las placas una vez con PBST (PBS + Tween-20 al 0,05 % (Sigma)) y una vez con PBS y se bloquearon por una incubación de 4 h a temperatura ambiente con 100 uL/pozo de tampón de bloqueo (PBS + BSA al 1 % + sacarosa al 1 % + NaN3 al 0,05 %). Se retiró tampón de bloqueo invirtiendo la placa y golpeándola sobre un papel absorbente. Se lavó la placa con 100 µL de PBST y 100 µL de PBS y se añadieron 35 uL de patrón o muestra de hBD2. Después de incubación durante la noche a 4 °C, se lavaron las placas dos veces con PBST y una vez con PBS. Con posterioridad, se añadieron 35 uL de solución de anticuerpo de detección anti-hBD2 biotinilado (0,1 µg/mL en PBS contenido BSA al 1%). Después de una incubación de 2 h a temperatura ambiente, se lavaron las placas como se describió anteriormente y se incubaron con 35 µL de conjugado de estreptavidina-HRP (Invitrogen, cat. núm. SNN2004) diluido 1/2000 en PBS + BSA al 1%. Después de 45 minutos, se lavaron las placas como se describió anteriormente y se incubaron durante 5 minutos a temperatura ambiente con 50 µL/pozo de sustrato BM Chem para ELISA (Roche). La lectura se llevó a cabo en el luminómetro Luminoscan Ascent (Labsystems) con un tiempo de integración de 100 ms.

19.4 Resultados

Si bien la IL-17RA se expresa de manera generalizada, la expresión de IL-17RE es más restringida y su expresión es particularmente alta en células de origen epitelial. Se analizó la expresión de ARNm de IL-17RE en queratinocitos epidémicos humanos primarios y se observó una alta expresión de IL-17RE en estas células con ΔCT (IL-17RE, GAPDH) ~ 4-6. La expresión de la IL-17RE no fue modulada por ninguno de los activadores inflamatorios ensayados (datos no mostrados).

Se extendieron además estos hallazgos iniciales y también se analizó la regulación de la expresión de la IL17C en queratinocitos por IL-17A, una citocina producida por células Th17 y que se sabe que desempeñan una función importante en la psoriasis. Los datos obtenidos confirman la inducción del ARNm de la IL17C por IL-1 y por flagelina, un agonista de TLR5 (figuras 13A y 13B). El ligando de otros TLR (TLR4, TLR7, TLR8 o TLR9) no indujo significativamente ARNm de IL17C. El análisis cinético mostró que la inducción de ARNm de IL17C por IL-1 o flagelina fue rápido y pasajero. Curiosamente, si bien la IL-17A no indujo significativamente ARNm de IL17C por sí misma, reforzó de manera sinérgica y mantuvo la expresión de IL17C con el tiempo cuando se combinó con el TNF o la IL-1 de citocinas proinflamatorias (figura 13A).

Como los queratinocitos expresan altos niveles de IL-17RE, se examinó además la función de la IL17C en estas células. Aunque los queratinocitos primarios humanos no respondieron a la IL17C sola, la IL17C estimuló la expresión de β-defensina-2 en sinergia con otros genes proinflamatorios ensayados, es decir, IL-1β, TNFα e IL-22. Se observó la estimulación sinérgica de expresión de ARNm de β-defensina-2 tanto a nivel de ARNm como de proteína.

35 19.5 Resumen

En general, los datos indican que la IL17C producida por citocinas proinflamatorias en queratinocitos podía desempeñar una función en un bucle de realimentación positiva que multiplica y mantiene la expresión génica inflamatoria en queratinocitos contribuyendo a inflamación de la piel por psoriasis.

Ejemplo 20: Ensayo de competición cruzada basado en ELISA

La competición cruzada de un anticuerpo anti-IL17C u otro agente de unión de IL17C puede detectarse usando un ensayo ELISA de acuerdo con el siguiente procedimiento estándar. Asimismo, puede detectarse la competición cruzada de un anticuerpo anti-IL17C u otro agente de unión de IL17C.

El principio general del ensayo ELISA implica el recubrimiento de un anticuerpo anti-IL17C en los pozos de una placa ELISA. Después se añade una cantidad en exceso de un segundo anticuerpo anti-IL17C de competición cruzada potencialmente, en solución (es decir, no ligado a la placa ELISA). Con posterioridad, se añade después una cantidad limitada de IL17C-Fc a los pozos.

El anticuerpo que se recubre en los pozos y el anticuerpo en solución competirán por la unión del número limitado de moléculas de IL17C. Se lava después la placa para retirar las moléculas de IL17C que no se han ligado al anticuerpo recubierto y retirar también el segundo anticuerpo en fase disolución, así como cualquier complejo formado entre el segundo anticuerpo en fase disolución e IL17C. La cantidad de IL17C ligada se mide después usando un reactivo de detección de IL17C apropiado. Por lo tanto, puede fusionarse IL17C con una etiqueta, por ejemplo, Fc, Flag, etc., que puede detectarse mediante un anticuerpo específico de la etiqueta apropiado.

Un anticuerpo en disolución que interviene en competición cruzada con el anticuerpo recubierto podrá producir una disminución en el número de moléculas IL17C que puede unir el anticuerpo recubierto respecto al número de moléculas de IL17C que puede unir el anticuerpo recubierto en ausencia del segundo anticuerpo en fase disolución.

Este ensayo se describe con más detalle más a continuación para dos anticuerpos denominados Ab-X y Ab-Y. En el

caso en que se elija que Ab-X sea el anticuerpo inmovilizado, se recubre en los pozos de la placa ELISA, después de lo cual se bloquean las placas con una solución bloqueante adecuada para minimizar la unión no específica de reactivos que se añaden con posterioridad. Se añade después una cantidad en exceso de Ab-Y a la placa ELISA de manera que los moles de sitios de unión de Ab-Y IL17C por pozo sean al menos 10 veces mayores que los moles de sitios de unión de Ab-X IL17C que se usan, por pozo, durante el recubrimiento de la placa ELISA. Se añade después IL17C de manera que los moles de IL17C añadidos por pozo fueran al menos 25 veces menores que los moles de sitios de unión de Ab-X IL17C que se usan para recubrir cada pozo. Despues de un periodo de incubación adecuado, se lava la placa ELISA y se añade un reactivo de detección de IL17C para medir la cantidad de moléculas de IL17C ligadas de manera específica por el anticuerpo anti-IL17C recubierto (en este caso Ab-X). La señal de fondo para el ensayo se define como la señal obtenida en los pozos con el anticuerpo recubierto (en este caso Ab-X), segundo anticuerpo en fase solución (en este caso Ab-Y), solo tampón (es decir, no IL17C) y reactivos de detección de IL17C. La señal de control positiva para el ensayo se define como la señal obtenida en los pozos con el anticuerpo recubierto (en este caso Ab-X), segundo anticuerpo en fase solución, solo tampón (es decir, no segundo anticuerpo en fase solución), reactivos de detección de IL17C. Se requiere que el ensayo ELISA se realice de tal manera que presente la señal de control positiva al menos 6 veces la señal de fondo.

Para evitar artefactos (por ejemplo, afinidades significativamente diferentes entre Ab-X y Ab-Y para IL17C) dando como resultado la elección de qué anticuerpo usar como anticuerpo de recubrimiento y cual usar como el segundo anticuerpo (competidor), se requiere que el ensayo de bloqueo cruzado se realice en dos formatos: 1) el formato 1 es donde Ab-X es el anticuerpo que se recubre en la placa ELISA y Ab-Y es el anticuerpo competidor que está en solución y el 2) formato 2 es donde Ab-Y es el anticuerpo que se recubre en la placa ELISA y Ab-X es el anticuerpo competidor que está en solución.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> MorphoSys AG
Galapagos NV
<120> Antagonistas de IL17C para el tratamiento de trastornos inflamatorios
5 <130> MS169/EP Prov
<160> 186
<170> BiSSAP 1.2
<210> 1
< 211> 10
10 < 212> PRT
< 213> construcción sintética
<220>
< 223> HCDR1
<400> 1
15 Gly Gly Thr Phe Ser Ile Tyr Ala Ile Ser
1 5 10
<210> 2
< 211> 20
< 212> PRT
20 < 213> construcción sintética
<220>
< 223> HCDR2
<400> 2
Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15
Lys Phe Gln Gly
20
25 <210> 3
< 211> 10
< 212> PRT
< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> HCDR3

<400> 3

5 Asp Ala Thr His Ser Tyr Tyr His Asp Tyr
 1 5 10

<210> 4

< 211> 14

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

10 <220>

< 223> LCDR1

<400> 4

15 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Glu Thr Val Ser
 1 5 10

<210> 5

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

20 < 223> LCDR2

<400> 5

25 Val Met Ile Tyr Glu Val Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 6

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

ES 2 669 984 T3

<400> 6

Gly Ser Phe Ala His Trp Gly Ser Trp
1 5

<210> 7

5 < 211> 112

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

10 <400> 7

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

<210> 8

< 211> 119

15 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VH

<400> 8

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

ES 2 669 984 T3

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

<210> 9

< 211> 336

5 < 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..336

10 < 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VL (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 9

gatatcgcbc tgaccagcc ggcgagcgtg agcggttagcc cggggccagag cattaccatt 60
agctgcacccg gcaccaggcag cgatgtgggc ttttacgaaa ctgtgtcttg gtaccaggcag 120
catccgggca aggcgcccggaa agtttatgtatc tacgaagttt ctgaccgtcc gagcggcgtg 180
agcaaccgtt tttagcggatc caaaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
caaggcggaaag acgaaggcggaa ttattactgc ggtttttcgt ctcatgggg ttcttgggtg 300
tttggcggcggcgc gcacgaaggta acccggttctt ggccag 336

<210> 10

15 < 211> 357

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

20 < 222> 1..357

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

ES 2 669 984 T3

/nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 10

caggtgcaat tggtgtcagag cggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt 60
agctgcaaag catccggagg gacgtttct atctacgcta tctcttggt gcccaggcc 120
ccggccagg gcctcgagtg gatgggcgtt atcatcccga tcctggcat cgcgaactac 180
gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgcccgtg aaagcaccag caccgcstat 240
atggaactga gcagcctgct cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gctgacgct 300
5 actcattctt actaccatga ttactgggc caaggcaccc tggtgactgt tagctca 357

<210> 11

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

10 <220>

< 223> HCDR1

<400> 11

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 12

15 < 211> 20

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR2

20 <400> 12

Trp Met Gly Met Ile Met Pro Glu Val Gly Met Ala Asp Tyr Ala Gln
1 5 10 15
Lys Phe Gln Gly
20

<210> 13

< 211> 19

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR3

5 <400> 13

Asp Phe Ile Ala Val Gly Ser Leu Glu Ile Trp His Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Leu Asp Val

<210> 14

< 211> 11

10 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

<400> 14

15 <210> 15

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Glu His Tyr Ala Ser
1 5 10

<211> 11

< 212> PRT

20 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR2

<400> 15

25 Leu Val Ile Ser Tyr Asp Asn Glu Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 16

< 211> 10

< 212> PRT

ES 2 669 984 T3

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

<400> 16

5

Gln Ser Trp Thr Ser Gln Lys Pro Asp Tyr
1 5 10

<210> 17

< 211> 110

< 212> PRT

10

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

<400> 17

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

15

<210> 18

< 211> 128

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

20

<220>

< 223> VH

<400> 18

ES 2 669 984 T3

	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
1	5	10	15	
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr			
	20	25	30	
	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
	35	40	45	
	Gly Met Ile Met Pro Glu Val Gly Met Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe			
	50	55	60	
	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
	65	70	75	80
	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95	
	Ala Arg Asp Phe Ile Ala Val Gly Ser Leu Glu Ile Trp His Tyr Tyr			
	100	105	110	
	Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	125	
5	<210> 19			
	< 211> 330			
	< 212> ADN			
	< 213> construcción sintética			
	<220>			
10	< 221> fuente			
	< 222> 1..330			
	< 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VL (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"			
	<400> 19			
	gatatcgAAC tgacCCAGCC gCCGAGCGTG agCGTgAGCC CGGGCCAGAC CGCGAGCATT 60			
	acctgtAGCG GCGATAACAT CGGTGAACAT tacGCTTCTT ggtaccAGCA gaaACCgggc 120			
	caggCGCCGG tgctGGTgAT ctcttACGAC AACGAACGTC CGAGCGGCAT CCCGGAACGT 180			
	tttagCggat ccaacAGCgg caacACCgCg ACCCTGACCA ttAGCggcac ccaggCggAA 240			
	gacgaAGCgg attattACTg CCAGTCTTGG acttCTCAGA AACCGGACTA CGTGTtTggc 300			
15	ggCGGcacga agttaACCgt tcttgccag 330			
	<210> 20			
	< 211> 384			
	< 212> ADN			
	< 213> construcción sintética			
20	<220>			
	< 221> fuente			

ES 2 669 984 T3

< 222> 1..384

<223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

5 <400> 20

caggtgcaat tggtgccagg cggtggcga gtaaaaaaac cgggcagcag cgtaaaagtt 60
agctgcaaag catccggagg gacgtttagc agctatgcga ttagctgggt gcgcaggcc 120
ccggccagg gcctcgagtg gatggcatg atcatgccgg aagttggcat ggctgactac 180
gccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accggcgatg aaagcaccag caccgcctat 240
atgaaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgacttc 300
atcgctgttg gttctctgga aatctggcat tactactacg gtctggatgt ttggggccaa 360
ggcacccctgg tgactgttag ctca 384

<210> 21

< 211> 10

10 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR1

<400> 21

15 Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 22

< 211> 20

< 212> PRT

20 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR2

<400> 22

ES 2 669 984 T3

Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln
1 5 10 15
Lys Phe Gln Gly
20

<210> 23

< 211> 19

5 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR3

<400> 23

10 Asp Met Arg Tyr His Asp Tyr Trp Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ser Asp Gln
1 5 10 15
Phe Asp Val

<210> 24

< 211> 13

15 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

<400> 24

20 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asp Ile Val Ser
1 5 10

<210> 25

< 211> 11

<212> PRT

< 213> construcción sintética

25 <220>

< 223> LCDR2

<400> 25

ES 2 669 984 T3

Leu Leu Ile Tyr Tyr Asn Asn Leu Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 26

< 211> 10

5 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

<400> 26

10 Gln Ser Trp Asp Trp Ala Ser Leu Ala Met
1 5 10

<210> 27

< 211> 112

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

<400> 27

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

20

<210> 28

< 211> 128

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> VH

<400> 28

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

5

<210> 29

< 211> 336

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

10

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..336

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VL (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 29

15

gatatcggtgc tgacccagcc gccgagcgtg agcggtgcac cggggccagcg cgtgaccatt 60
agctgttagcg gcagcagcag caacatttgt tctgacatcg tgtcttggta ccagcagctg 120
ccgggcacgg cgccgaaact gctgatctac tacaacaacc tgcgccccag cggcgtgccg 180
gatcgcttta gcggatccaa aagcggcacc agcgccagcc tggcgattac cggcctgcaa 240
gcagaagacg aagcggatta ttactgccag tcttgggact gggcttctct ggctatggtg 300
tttggcggcg gcacgaaggta aaccgttctt gcccag 336

<210> 30

< 211> 384

< 212> ADN

20

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..384

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

5 /nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 30

caggtgcaat tggcagag cggtgccgaa gtaaaaaac cgggcaggcag cgtaaaagtt 60
agctgcaaag catccggagg gacgtttctt tttacggta ttatgggt gcgcaggcc 120
ccggccagg gcctcgagt gatggccgt atcatcccgaa tttaggcac tgctactac 180
gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accggcgtg aaagcaccag caccgcctat 240
atgaaactga gcagcctgctg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgacatg 300
cgttaccatg actactggcc gtactactac gttctgacc agttcgatgt ttggggccaa 360
ggcacccctgg tgactgttag ctca 384

10 <210> 31

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

15 < 223> HCDR1

<400> 31

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn Phe Ile His

20 1 5 10

<210> 32

< 211> 20

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

25 <220>

< 223> HCDR2

<400> 32

Trp Met Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15
Lys Phe Gln Gly
20

<210> 33

5 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR3

10 <400> 33

Glu Ser Val Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr Gly Tyr Asn Gly Met Asp Ile
1 5 10 15

<210> 34

< 211> 11

15 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

<400> 34

20 Ser Gly Asp Asn Leu Gly Glu Glu Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 35

< 211> 11

< 212> PRT

25 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR2

<400> 35

ES 2 669 984 T3

Leu Val Ile Tyr Asp Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 36

< 211> 9

5 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

<400> 36

10 Ala Ser Trp Asp Leu Trp Ser Val Glu
1 5

<210> 37

< 211> 109

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

<400> 37

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

20 <210> 38

< 211> 125

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> VH

<400> 38

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

5

<210> 39

< 211> 327

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

10

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..327

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VL (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 39

15

gatatcgAAC tgacCCAGCC gCCGAGCGTG agCGTgAGCC CGGGCCAGAC CGCGAGCATT 60
acCTGTAGCG GCGATAACCT ggGTGAAGAA tacGTTCTT ggtaccAGCA gaaACCgggc 120
caggCGCCGG tgCTGGTgAT ctacGACGAC actAAACGTC cgAGCGGcat cccggAACgt 180
tttagCGGAT ccaACAGCGG caACACCGCG accCTGACCA ttagCGGcac ccAGGCGGAA 240
gacGAAGCGG attATTACTG cgCTTCTTgg gacCTGTggT ctGTTGAAGT gtttggcgga 300
ggCACGAAgT taACCgttct tggccAG 327

<210> 40

< 211> 375

< 212> ADN

20

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

<221> fuente

<222> 1..375

< 223> /mol tipo="ADN no asignado"

5 /nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 40

caggtgcaat tggtgcagag cggtcgaa gtaaaaaac cgggtgccag cgtaaagttt	60
agctgcaaag cgtccggata taccttcaact tctaacttca tccattgggt ggcgcaggcc	120
ccggggcagg gcctcgagtg gatgggctgg atctctccgt acaacggcga cacgaactac	180
gcgcagaaat ttcaaggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat	240
atggaactga gccgtctgctg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gctgtaatct	300
gtttaactacg gttctgacta cggttacaac ggtatggata tctggggcca aggcaccctg	360
gtgactgtta gctca	375

10 <210> 41

<211> 10

<212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

15 <223> HCDR1

<400> 41

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn Phe Ile His
1 5 10

<210> 42

20 <211> 20

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR2

ES 2 669 984 T3

<400> 42

Trp Met Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15
Lys Phe Gln Gly
20

<210> 43

5 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR3

10 <400> 43

Glu Ser Val Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr Gly Tyr Asn Gly Met Asp Ile
1 5 10 15

<210> 44

< 211> 11

15 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

<400> 44

20 Ser Gly Asp Asn Leu Gly Glu Glu Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 45

< 211> 11

< 212> PRT

25 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR2

<400> 45

ES 2 669 984 T3

Leu Val Ile Tyr Asp Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 46

< 211> 9

5 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

<400> 46

10 Ala Ser Trp Ala Phe Tyr Ser Ser Gln
1 5

<210> 47

< 211> 109

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

<400> 47

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

20

<210> 48

< 211> 125

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> VH

<400> 48

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

5

<210> 49

< 211> 327

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

10

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..327

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VL (ADN)"

15

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 49

gatatcgAAC tgacCCAGCC gCCGAGCGTG agCGTgAGCC CGGGCCAGAC CGCGAGCATT 60
acCTGTAGCG GCGATAACCT ggGTGAAGAA tacGTTCTT ggtaccAGCA gaaACCgggc 120
caggCGCCGG tgCTGGTgAT ctacGACGAC actAAACGTC CGAGCGGcat CCCGGAACGT 180
tttagCGGAT ccaACAGCGG caACACCGCG accCtGACCA ttagCGGcac CCAGGCGGAA 240
gacGAAGCGG attattACTG CGCTTCTTGG gCTTCTACT CTTCTCAGGT gTTTGGCGGC 300
ggCACGAAGT taACCGTTCT tggCCAG 327

20

<210> 50

< 211> 375

ES 2 669 984 T3

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

5 < 222> 1..375

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VH (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 50

caggtgcaat tggcagag cggcgaa gtaaaaac cgggtccag cgtaaaagtt	60
agctgcaaag cgtccggata tacttcaact tctaacttca tccattgggt ggcaggcc	120
ccggccagg gcctcgagt gatggctgg atcttcgtt acaacggcga cacgaactac	180
gcgcagaaat ttcagggccg ggtgaccatg acccggtata ccagcattag caccgcgtat	240
atgaaactga gccgtctgct tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaatct	300
gtttaactacg gttctgacta cggttacaac ggtatggata tctggggcca aggcaccctg	360
gtgactgtta gctca	375

10 <210> 51

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

15 < 223> HCDR1

<400> 51

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Asn	Phe	Ile	His
1				5				10	

<210> 52

20 < 211> 20

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR2

ES 2 669 984 T3

<400> 52

Trp Met Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15
Lys Phe Gln Gly
20

<210> 53

5 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR3

10 <400> 53

Glu Ser Val Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr Gly Tyr Asn Gly Met Asp Ile
1 5 10 15

<210> 54

< 211> 11

15 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

<400> 54

20 Ser Gly Asp Asn Leu Gly Glu Glu Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 55

< 211> 11

< 212> PRT

25 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR2

<400> 55

ES 2 669 984 T3

Leu Val Ile Tyr Asp Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 56

< 211> 9

5 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

<400> 56

10 Ser Ala Trp Ala Thr Trp Ser Val Ala
1 5

<210> 57

< 211> 109

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

<400> 57

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

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

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

20

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

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

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

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

<210> 58

< 211> 125

25 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> VH

<400> 58

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

5

<210> 59

< 211> 327

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

10

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..327

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VL (ADN)"

15

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 59

gatatcgAAC tgacCCAGCC gCCGAGCGTG agCGTgAGCC CGGGCCAGAC CGCGAGCATT 60
acCTGTAGCG GCGATAACCT ggGTGAAGAA tacGTTCTT ggtaccAGCA gaaACCggGC 120
caggCGCCGG tgCTGGTgAT ctacGACGAC actAAACGTC CGAGCGGcat CCCGGAACGT 180
tttagCGGAT ccaACAGCGG caACACCGCG accCTGACCA ttAGCGGcac CCAGGCGGAA 240
gacGAAGCGG attATTACTG ctCTGCTTGG gCTACTTGGT CTGTTGCTGT gTTTGGCGGC 300
ggCACGAAgT taACCgTTCT tggCCAG 327

<210> 60

20

< 211> 375

ES 2 669 984 T3

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

5 < 222> 1..375

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 60

10 caggtgcaat tggtcagag cggtgcggaa gtaaaaaaac cgggtgcacag cgtgaaagtt 60
agctgcaaag cgtccggata taccttcaact tctaacttca tccattgggt gcgcaggcc 120
ccgggccagg gcctcgagtg gatgggctgg atctctccgt acaacggcga cacgaactac 180
gcgcagaaat ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat 240
atggaactga gccgtctgctg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaatct 300
gtttaactacg gttctgacta cggttacaac ggtatggata tctggggcca aggcaccctg 360
gtgactgtta gctca 375

<210> 61

< 211> 10

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR1

<400> 61

20 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn Phe Ile His
1 5 10

<210> 62

< 211> 20

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> HCDR2

<400> 62

Trp Met Gly Trp Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15
Lys Phe Gln Gly
5 20

<210> 63

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

10

<220>

< 223> HCDR3

<400> 63

Glu Ser Val Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr Gly Tyr Asn Gly Met Asp Ile
1 5 10 15

15

<210> 64

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

20

< 223> LCDR1

<400> 64

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Glu Glu Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 65

25

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

ES 2 669 984 T3

< 223> LCDR2

<400> 65

Leu Val Ile Tyr Asp Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5 10

5 <210> 66

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

10 < 223> LCDR3

<400> 66

Ser Ser Trp Thr His Phe Ser Asn Ile
1 5

<210> 67

15 < 211> 109

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

20 <400> 67

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

<210> 68

< 211> 125

ES 2 669 984 T3

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VH

5 <400> 68

```

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

```

<210> 69

< 211> 327

10 < 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..327

15 < 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VL (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 69

```

gatatcgAAC tgacCCAGCC gCCGAGCGTG agCGTgAGCC CGGGCCAGAC CGCGAGCATT      60
acctgtAGCG gCGATAACCT ggGTgAAAGAA tacGTTTCTT ggtACCAGCA gaaACCggGC      120
caggCGCCGG tgCTGGTgAT ctacGACgAC actAAACgTC cgAGCggCAT cccggAACgT      180
tttagCggAT ccaACAGCgg caACACCgCG accCTgACCA ttAGCggCAC ccAGGCGGAA      240
gacGAAGCgg attATTACTg ctCTTCTTgg actCTATTCT ctaACATCgT gtttggCggC      300
ggCACgAAGT taACCgTTCT tggCCAG                                327

```

20

ES 2 669 984 T3

<210> 70
< 211> 375
< 212> ADN
< 213> construcción sintética

5 <220>
< 221> fuente
< 222> 1..375
< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"
/nota="VH (ADN)"

10 /organismo="Secuencia artificial"
<400> 70

caggtgcaat tggtgcagag cggtgcggaa gtaaaaaaac cgggtgccag cgtgaaagtt 60
agctgcaaag cgtccggata tacttcaact tctaacttca tccattgggt gcccaggcc 120
ccggccagg gcctcgagtg gatgggctgg atcttcgtt acaacggcga cacgaactac 180
gcgcagaaat ttcagggcccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat 240
atggaactga gccgtctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgaatct 300
gtttactacg gttctgacta cggttacaac ggtatggata tctggggcca aggcaccttg 360
gtgactgtta gctca 375

<210> 71

15 < 211> 12
< 212> PRT
< 213> construcción sintética

<220>
< 223> HCDR1

20 <400> 71

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 72
< 211> 21

ES 2 669 984 T3

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR2

5 <400> 72

Trp Leu Gly Val Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ile Asn Tyr Ala
1 5 10 15
Asp Ser Val Lys Ser
20

<210> 73

< 211> 10

10 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR3

<400> 73

15 Glu Gly Ile Val Gly Gly Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 74

< 211> 11

< 212> PRT

20 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

<400> 74

25 Ser Gly Asp Lys Leu Gly Ser Lys Ile Ala His
1 5 10

<210> 75

< 211> 11

< 212> PRT

ES 2 669 984 T3

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR2

<400> 75

5

Leu Val Ile Tyr Asp Asp Asn Glu Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 76

< 211> 10

< 212> PRT

10

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

<400> 76

15

Gln Ser Trp Asp Tyr Leu Ser Trp Ser Val
1 5 10

<210> 77

< 211> 110

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

20

<220>

< 223> VL

<400> 77

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

ES 2 669 984 T3

<210> 78

< 211> 330

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

5

<220>

< 223> VH

<400> 78

Gly Ala Thr Ala Thr Cys Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Gly
20 25 30

Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly
35 40 45

Ala Cys Cys Gly Cys Gly Ala Gly Cys Ala Thr Thr Ala Cys Cys Thr
50 55 60

Gly Thr Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ala Thr Ala Ala Ala Cys Thr
65 70 75 80

Gly Gly Gly Thr Thr Cys Thr Ala Ala Ala Ala Thr Cys Gly Cys Thr
85 90 95

Cys Ala Thr Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala
100 105 110

Ala Ala Cys Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Gly Cys Cys
115 120 125

Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Cys Thr Ala Cys
130 135 140

Gly Ala Cys Gly Ala Cys Ala Ala Cys Gly Ala Ala Cys Gly Thr Cys
145 150 155 160

Cys Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Gly Gly Ala
165 170 175

Ala Cys Gly Thr Thr Thr Ala Gly Cys Gly Gly Ala Thr Cys Cys
180 185 190

Ala Ala Cys Ala Gly Cys Gly Cys Ala Ala Cys Ala Cys Cys Gly
195 200 205

Cys Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr Thr Ala Gly
210 215 220

Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Ala
225 230 235 240

Gly Ala Cys Gly Ala Ala Gly Cys Gly Gly Ala Thr Thr Ala Thr Thr
245 250 255

Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Gly Gly Ala
260 265 270

Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Thr Cys Thr Thr Gly Gly Thr Cys Thr
275 280 285

Gly Thr Thr Gly Thr Gly Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly
290 295 300

Gly Cys Ala Cys Gly Ala Ala Gly Thr Thr Ala Ala Cys Cys Gly Thr
305 310 315 320

Thr Cys Thr Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly
325 330

10

<210> 79

< 211> 330

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..330

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

5 /nota="VL (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 79

	gatatcgAAC	tgacCCAGCC	gccgAGCgtG	agcgtgAGCC	cggGCCAGAC	cgcgAGCATT	60
	acctgtAGCG	gcgataAAACT	gggttCTAAA	atcgctCATT	ggtaccAGCA	gaaACCggGC	120
	caggcgCCGG	tgctggTgAT	ctacgacGAC	aacgaACgtC	cgagcggCAT	cccgGAACGT	180
	ttagcggat	ccaacAGCGG	caacaccGCG	accctgACCA	ttagcggcac	ccaggcggAA	240
	gacgaAGCGG	attattactG	ccagtcttGG	gactacCTGT	cttggTctGT	tgtgtttggc	300
10	ggcggcacGA	agttAACCGT	tcttgccAG				330

<210> 80

< 211> 366

< 212> ADN

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..366

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

20 /nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 80

ES 2 669 984 T3

caggtgcaat tgccaggag cggtccgggc ctggtaaaac cgagccagac cctgagcctg 60
acctgcgcga ttccggaga tagcgtgac agtaactctg ctgcttggaa ctggattcg 120
cagagccgca gccgtggcct cgagtggctg ggcgttatct actaccgtac caaatggta 180
atcaactatg ccgacagcgt gaaaagccgc attaccatta acccgatata ttcgaaaaac 240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccgaaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
cgtgaaggta tcgttgggg ttggttcgat tactggggcc aaggcacct ggtgactgtt 360
agctca 366

<210> 81

< 211> 12

5 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR1

<400> 81

10 Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 82

< 211> 21

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR2

<400> 82

Trp Leu Gly Arg Ile Glu Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15
Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 83

< 211> 13

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> HCDR3

<400> 83

5 Glu Met Tyr Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Val Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 84

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

10 <220>

< 223> LCDR1

<400> 84

15 Ser Gly Asp Ala Leu Gly Gly Glu Tyr Val His
 1 5 10

<210> 85

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

20 < 223> LCDR2

<400> 85

25 Leu Val Ile Tyr Asp Asp Asp Lys Arg Pro Ser
 1 5 10

<210> 86

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

ES 2 669 984 T3

<400> 86

Ser Ser Phe Asp Thr Trp Thr Ser Tyr
1 5

<210> 87

5 < 211> 109

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

10 <400> 87

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

15 <210> 88

< 211> 125

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

20 < 223> VH

<400> 88

ES 2 669 984 T3

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

<210> 89

< 211> 327

5 < 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..327

10 < 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VL (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 89

```

gatatcgAAC tgacCCAGCC gCCGAGCGTG agCGTgAGCC CGGGCCAGAC CGCGAGCATT 60
acctgtAGCG GCGATGCTCT ggGTggTGAA tacGTTcATT ggtACCAGCA gaaACCggGC 120
caggCGCCGG tgCTggGTgAT ctacGACGAC gacAAACGTC cgAGCggCAT cccggAACgt 180
tttagCGGAT ccaACAGCGG caACACCgCG accCTgACCA ttAGCGGcAC ccAGGCGGAA 240
gacGAAGCGG attATTACTG ctCTTtTTC gacACTTgGA cttCTTACGT qTTTggCGGC 300
ggCACGAAGT taACCgTTCT tggCCAG 327
  
```

<210> 90

15 < 211> 375

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

20 < 222> 1..375

ES 2 669 984 T3

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VH (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 90

caggtgcaat tgcagcagag cggccgggc ctggtaaaac cgagccagac cctgaggctg 60
acctgcgcga tttccggaga tagcgtgagc tcctttctg ctgcttggaa ctggattcgt 120
cagagcccga gccgtggcct cgagtggctg ggccgtatcg aataccgtac caaatggtag 180
aacgactatg ccgtgagcgt gaaaagccgc attaccatta accccggatac ttgcaaaaac 240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
cgtgaaatgt actactactc tggttacggt gtttcgatg tttggggcca aggcaccctg 360
gtgactgtta gctca 375

5

<210> 91

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

10

< 223> HCDR1

<400> 91

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Thr
1 5 10

<210> 92

15

< 211> 20

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR2

20

<400> 92

Trp Val Ser Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15
Ser Val Lys Gly
20

<210> 93

< 211> 12

ES 2 669 984 T3

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR3

5 <400> 93

Asp Pro Gly Val Trp Trp Leu Ser Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 94

< 211> 11

10 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

<400> 94

15 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ile Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 95

< 211> 11

< 212> PRT

20 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR2

<400> 95

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

<210> 96

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> LCDR3

<400> 96

Gln Gln Tyr Met Ile Ala Pro Pro Asn
5 1 5

<210> 97

< 211> 110

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

10 <220>

< 223> VL

<400> 97

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

15 <210> 98

< 211> 121

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

20 < 223> VH

<400> 98

ES 2 669 984 T3

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

<210> 99

< 211> 330

5 < 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..330

10 < 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VL (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 99

gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtggggaga tcgcgtgacc 60
attacctgca gagccagcca ggacattatac tcttacctgg cttggtagcca gcagaaacccg 120
ggcaaagcgc cgaaaactatt aatctacggt gcttctaacc tgcaaggcgg cgtgccgagc 180
cgctttagcg gcagcggatc cggcacccat ttccccctga ccattagctc tctgcaacccg 240
gaagactttg cggtgtatata ttgccagcag tacatgatcg ctccaccgaa cacctttggc 300
15 cagggcacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 100

< 211> 363

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

20 <220>

ES 2 669 984 T3

< 221> fuente
< 222> 1..363
< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"
/nota="VH (ADN)"
5 /organismo="Secuencia artificial"
<400> 100

gaagtgcaat tgctggaaag cggcggtggc ctgggtgcagc cgggtggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cgtccggatt cacctttct gactacgcta tgacttggtt ggcggcaggcc 120
ccggggcaaag gtctcgagtg ggtttccgtt atctttacg acggttctct gacctactat 180
gcggatagcg taaaaggccg ctttaccatc agccgcgata attcgaaaaa caccotgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccaaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgaccgg 300
ggtgttttgtt ggctgtctta cctggattac tggggccaag gcaccctggg gactgttagc 360
10 tca 363

<210> 101
< 211> 12
< 212> PRT
< 213> construcción sintética
15 <220>
< 223> HCDR1
<400> 101

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

20 <210> 102
< 211> 21
< 212> PRT
< 213> construcción sintética
<220>
25 < 223> HCDR2
<400> 102

ES 2 669 984 T3

Trp Leu Gly Lys Thr Tyr Tyr Arg Ser Thr Trp Ser Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15
Glu Ser Val Lys Ser
20

<210> 103

< 211> 16

5 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR3

<400> 103

10 Glu Met Asp Ser Leu Thr Arg Ser Ala Ser Ser Ile Ala Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 104

< 211> 11

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

<400> 104

20 Ser Gly Asp Asn Leu Arg Glu His Tyr Val His
1 5 10

<210> 105

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

25 <220>

< 223> LCDR2

<400> 105

ES 2 669 984 T3

Leu Val Ile Tyr Asp Asp Thr Glu Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 106

< 211> 8

5 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

<400> 106

10 Ala Thr Arg Asp Trp Ser Asn Val
1 5

<210> 107

< 211> 108

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

<400> 107

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

20

<210> 108

< 211> 128

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> VH

<400> 108

```

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

```

<210> 109

< 211> 324

10 < 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..324

15 < 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VL (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 109

```

gatatcgAAC tgaccCAGCC gCCGAGCGTG agcGTgAGCC cggGCCAGAC cgCGAGcATT      60
acctgtAGCG gcGATAACCT gcGTGAACAT tacGTTcATT ggtACCAGCA gaaACCggGC      120
caggCGCCGG tgCTGGTgAT ctacGACGAC actGAACGTC cgAGCggCAT cccggAACGT      180
tttagCGGAT ccaACAGCGG caACACCGCG accCTGACCA ttAGCGGcAC ccAGGCGGAA      240
gacGAAGCGG attATTACTG cgCTACTCGT gactGGTcta acGTTGTGTT tggCGGCGGC      300
acgaAGTTAA ccGTTCTTGG ccAG                                         324

```

<210> 110

20 < 211> 384

< 212> ADN

ES 2 669 984 T3

< 213> construcción sintética
<220>
< 221> fuente
< 222> 1..384
5 < 223> /mol_tipo="ADN no asignado"
/nota="VH (ADN)"
/organismo="Secuencia artificial"
<400> 110

caggtgcaat tgcagcagag cggccgggc ctggtaaaac cgagccagac cctgaggctg 60
acctgcgcga ttccggaga tagcgtgagc agtaactctg ctgcttggaa ctggattcgt 120
cagagcccga gccgtggcct cgagtggctg ggcaaaaacct actaccgttag cacttggtct 180
aacgactatg ccgaaaagcgt gaaaagccgc attaccatta acccgatatac ttcaaaaaac 240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
10 cgtgaaatgg actctctgac tcgttctgtc tttctatcg ctttcgatata ctggggccaa 360
ggcacccctgg tgactgttag ctca 384

<210> 111
< 211> 12
15 < 212> PRT
< 213> construcción sintética
<220>
< 223> HCDR1
<400> 111

20 Gly Asp Ser Val Ser Asp Asn Ser Val Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 112
< 211> 21
< 212> PRT
25 < 213> construcción sintética
<220>

ES 2 669 984 T3

< 223> HCDR2

<400> 112

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15
Val Ser Val Lys Ser
20

5 <210> 113

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

10 < 223> HCDR3

<400> 113

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

<210> 114

15 < 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

20 <400> 114

Ser Gly Asp Asn Leu Pro Ser Lys Tyr Val His
1 5 10

<210> 115

< 211> 11

25 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR2

ES 2 669 984 T3

<400> 115

Leu Val Ile Tyr Asp Asp Asn Glu Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 116

5 < 211> 10

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

10 <400> 116

Gly Val Ala Asp Met Pro Arg Gln Met Lys
1 5 10

<210> 117

< 211> 110

15 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

<400> 117

20

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

<210> 118

< 211> 128

< 212> PRT

ES 2 669 984 T3

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VH

<400> 118

5

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

Thr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 119

10

< 211> 330

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

15

< 222> 1..330

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VL (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 119

gatatcgaac tgaccaggcc gccgagcggtg agcgtgagcc cggggccagac cgcgagcatt 60
acctgttagcg gcgataacct gccgtctaaa tacgttcatt ggtaccagca gaaaccgggc 120
caggcgccgg tgctggtgat ctacgacgac aacgaacgtc cgagcggcat cccggAACGT 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgct accctgacca ttagcggcac ccaggcggaa 240
gacgaagcgg attattactg cggtgttgct gacatgccgc gtcagatgaa agtgtttggc 300
ggccggcacgta agttaaccgt tcttgccag 330

20

<210> 120

< 211> 384

ES 2 669 984 T3

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

5 < 222> 1..384

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 120

10 caggtgcaat tgcagcagag cggtccgggc ctgggtgaaac cgagccagac cctgagcctg 60
acctgcgcga tttccggaga tagcgtgagc gacaactctg ttgcttgaa ctggattcgt
cagagcccga gccgtggcct cgagtggctg ggccgtatct actaccgtac caaatggtag
aacgactatg ccgtgagcgt gaaaagccgc attaccatta acccgatatac ttcgaaaaac
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
cgtgaagttc tgctgttccc ggctcgttct tacggtaactg gtatggatgt ttggggccaa
ggcacccctgg tgactgttag ctca 360
384

<210> 121

< 211> 10

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR1

<400> 121

20 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 122

< 211> 20

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> HCDR2

<400> 122

Trp Val Ser Phe Ile Ser Ser Gly Gly Ser Glu Thr Phe Tyr Ala Asp
1 5 10 15
Ser Val Lys Gly
5 20

<210> 123

< 211> 14

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

10

<220>

< 223> HCDR3

<400> 123

Val Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ser Trp Val Leu Phe Asp Val
1 5 10

15

<210> 124

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

20

< 223> LCDR1

<400> 124

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

<210> 125

25

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

ES 2 669 984 T3

< 223> LCDR2

<400> 125

Leu Leu Ile Tyr Asp Val Ser Ser Leu Gln Ser
1 5 10

5 <210> 126

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

10 < 223> LCDR3

<400> 126

Gln Gln Gly Leu Phe Leu Pro Phe
1 5

<210> 127

15 < 211> 109

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

20 <400> 127

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

<210> 128

< 211> 123

ES 2 669 984 T3

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VH

5 <400> 128

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

<210> 129

< 211> 327

10 < 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..327

15 < 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VL (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 129

gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gctgtggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca gagccagcca gggtattggt actgctctga actggtacca gcagaaacctg 120
ggcaaagcgc cgaaaactatt aatctacgac gtttcttctc tgcaaaggcg cgtccccgagc 180
cgcttagcg gcagcggatc cggcacccgat ttcacccctga ccattagctc tctgcaacctg 240
gaagactttg cgacctatta ttgccagcag ggtctgttcc tgccgttcac ctttggccag 300
ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 130

20 < 211> 369

ES 2 669 984 T3

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

5 < 222> 1..369

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VH (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 130

```
gaagtgcaat tgctggaaag cggcggtggc ctggtgacgc cgggtggcag cctgacgtatg      60
agctgcgcgg cgtccggatt cacctttctt tcttacgcta tgtcttgggt ggcgcaggcc      120
ccgggcaaag gtctcgagtg ggtttcatttc atctttctg gtggttctga aaccttctat      180
gcggatagcg taaaaggccg ctttaccatc agccgcata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccaaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgtttct      300
tacatctact actactcttg gtttctgttc gatgtttggg gccaaaggcac cctggtgact      360
gttagctca                                              369
```

10 <210> 131

< 211> 10

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

15 < 223> HCDR1

<400> 131

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr	Trp	Ile	Ser
1				5				10	

<210> 132

20 < 211> 20

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR2

<400> 132

Trp Met Gly Ala Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15
Ser Phe Gln Gly
20

<210> 133

5 < 211> 16

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR3

10 <400> 133

Trp Tyr Thr Ser His Pro Tyr Tyr Glu Gly Arg Tyr Pro Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 134

< 211> 14

15 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

<400> 134

20 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly His Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 135

< 211> 11

< 212> PRT

25 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR2

<400> 135

ES 2 669 984 T3

Leu Met Ile Tyr Gly Val Thr Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 136

< 211> 10

5 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

<400> 136

10 Ala Ser Ala Asp Glu Trp Pro Thr Leu His
1 5 10

<210> 137

< 211> 113

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

<400> 137

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

<210> 138

< 211> 125

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> VH

<400> 138

```

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

```

5

<210> 139

< 211> 339

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

10

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..339

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VL (ADN)"

15

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 139

```

gatatcgcbc tgacccagcc ggcgagcgtg agcggttagcc cggggccagag cattaccatt      60
agctgcacccg gcaccagcag cgatgtggc cattacaact acgtgtcttg gtaccagcag      120
catccggca aggcgcccga actgtatgtc tacgggttta ctaaacgtcc gagcggcgtg      180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg      240
caagcggaaag acgaagcggaa ttattactgc gcttctgctg acgaatggcc gactctgcat      300
gtgtttggcg gccccacgaa gttaaccgtt cttggccag      339

```

<210> 140

20

< 211> 375

ES 2 669 984 T3

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

5 < 222> 1..375

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 140

10 gaagtgcata tggtcagag cggtgcggaa gtaaaaaac cggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gctccggata tagttcaact gactactgga tctttgggt gcgcaggatg
ccgggcaaag gtctcgagt gatggcgct atcgacccga ctgacagcta caccgttat
agcccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat
ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgtatgt attattgcgc gcgttggtag
acttctcatc cgtactacga aggtcgttac ccgcgtatgt tttggggcca aggcaccctg
gtgactgtta gctca 360
375

<210> 141

< 211> 10

< 212> PRT

15 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR1

<400> 141

20 Gly Tyr Ser Phe Asn Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 142

< 211> 20

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> HCDR2

<400> 142

5 Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Ser Ala Thr Gln Tyr Ser Pro
 10
 15
 20
 Ser Phe Gln Gly

<210> 143

< 211> 11

10 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR3

<400> 143

Asp Asn Glu Tyr Ser Asp Ser Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 144

<211> 11

20 < 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

<400> 144

25	Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Ser Tyr Leu Ala
	1 5 10

<210> 145

<211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

30 <220>

ES 2 669 984 T3

< 223> LCDR2

<400> 145

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10

5 <210> 146

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

10 < 223> LCDR3

<400> 146

Gln Gln Ser Val Asn Phe Pro Thr
1 5

<210> 147

15 < 211> 109

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

20 <400> 147

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

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

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

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

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

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

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

25 <210> 148

< 211> 120

ES 2 669 984 T3

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VH

5 <400> 148

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

<210> 149

< 211> 327

10 < 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..327

15 < 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VL (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 149

gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga gccccgggtga acgtgccacc 60
ctgagctgca gagcgagcca gatcgttct tcttacctgg cttggtagcca gcagaaacccg 120
ggccaggccc cgctgtctatt aatctacgac gcttcctctc gtgcgaccgg cattccggcg 180
cgtttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagcag cctggAACCG 240
gaagactttg cggtgtatTA ttgcacAGCAG tctgttaact tcccgactac ctttgccAG 300
20 ggcacgaaAG ttgaaATTA ACGTACG 327

ES 2 669 984 T3

<210> 150
<211> 360
<212> ADN
<213> construcción sintética
5 <220>
<221> fuente
<222> 1..360
<223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VH (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"
<400> 150
10 gaagtgcata tggtgccagag cgggtgcggaa gtgaaaaaac cggggcgaaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaaag gctccggata tagcttcaac aactactgga tcgcttgggt gcccaggatg
ccgggcaaaag gtctcgagtg gatgggcttc atctaccgt ctaacagcgc tacccagtat
agcccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 180
ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgtatgt attattgcgc gcgtgacaac 240
gaatactctg actcttactt cgatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac tgtagctca 300
360
<210> 151
<211> 10
<212> PRT
15 <213> construcción sintética
<220>
<223> HCDR1
<400> 151
20 Gly Tyr Ser Phe Asn Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5 10
<210> 152
<211> 20
<212> PRT
<213> construcción sintética
25 <220>

< 223> HCDR2

<400> 152

Trp	Met	Gly	Phe	Ile	Tyr	Pro	Ser	Asn	Ser	Ala	Thr	Gln	Tyr	Ser	Pro
1				5											15
Ser	Phe	Gln	Gly												20

5 <210> 153

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

10 < 223> HCDR3

<400> 153

Asp	Asn	Glu	Tyr	Ser	Asp	Ser	Tyr	Phe	Asp	Val
1				5						10

<210> 154

15 < 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR1

20 <400> 154

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

<210> 155

< 211> 11

25 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR2

ES 2 669 984 T3

<400> 155

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10

<210> 156

5 < 211> 7

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> LCDR3

10 <400> 156

Gln Gln Ser Val Lys Ser Asn
1 5

<210> 157

< 211> 108

15 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

<400> 157

20

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

<210> 158

< 211> 120

< 212> PRT

ES 2 669 984 T3

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VH

<400> 158

5

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

<210> 159

< 211> 324

< 212> ADN

10

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..324

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

15

/nota="VL (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 159

gatatcggtgc tgacccagag cccggcgacc ctgaggctga gccccgggtga acgtgccacc 60
ctgagctgca gagcgagcca gatcgtttct tcttacactgg cttggtagcca gcagaaaaccg 120
ggccaggccc cgctgttatt aatctacgac gttttttctc gtgcgaccgg cattccggcg 180
cgtttttagcg gcagcggttc cggcacccat ttacccctga ccatttagcag cctggaaaccg 240
gaagactttg cgaccttatta ttgccagcag tctgttaaat ctaacacctt tggccaggc 300
acgaaaatgg aaattnaacg tacg 324

20

<210> 160

ES 2 669 984 T3

< 211> 360

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

5 < 221> fuente

< 222> 1..360

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

10 <400> 160

gaagtgcata tggcagac cggcgaaat gtaaaaaac cggcgaaat cctgaaaatt 60
agctgcggaa gctccggata tagcttcaac aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg 120
ccggcggaaat gtctcgaggat gatggcttc atctaccgtt ctaacacgcgc tacccaggat 180
agcccgaggat ttccaggccca ggtgaccatt agcgccggata aaagcatcag caccgcgtat 240
ctgcataatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgtatgt attattgcgc gctgtacaac 300
gaatactctg actcttactt cgatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac tgtagctca 360

<210> 161

< 211> 10

15 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR1

<400> 161

20 Gly Tyr Ser Phe Asn Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 162

< 211> 20

< 212> PRT

25 < 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> HCDR2

<400> 162

Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Ser Ala Thr Gln Tyr Ser Pro
1 5 10 15
Ser Phe Gln Gly
5 20

<210> 163

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

10

<220>

< 223> HCDR3

<400> 163

Asp Asn Glu Tyr Ser Asp Ser Tyr Phe Asp Val
1 5 10

15

<210> 164

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

20

< 223> LCDR1

<400> 164

Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Ser Tyr Leu Ala

25

1 5 10

<210> 165

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

30

<220>

ES 2 669 984 T3

< 223> LCDR2

<400> 165

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10

5 <210> 166

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

10 < 223> LCDR3

<400> 166

Gln Gln Ser Asn Gly Trp Leu Pro
1 5

<210> 167

15 < 211> 109

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

20 <400> 167

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

<210> 168

< 211> 120

ES 2 669 984 T3

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VH

5 <400> 168

```

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

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

```

10 <210> 169

< 211> 327

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

15 < 221> fuente

< 222> 1..327

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VL (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 169

```

gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga gccccgggtga acgtgccacc      60
ctgagctgca gagcgagcca gatcgttct ttttacctgg ctttgtacca gcagaaaaccg      120
ggccaggccc cgccgtctatt aatctacgac gcttcttcgc gtgcgaccgg cattccggcg      180
cgtttagcg gcagcggatc cggcacccat ttccacctga ccattagcag cctggaaaccg      240
gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tctaaccgtt ggctgcccac ctttggccag      300
ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacg                                327

```

<210> 170

ES 2 669 984 T3

< 211> 360

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

5 < 221> fuente

< 222> 1..360

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

10 <400> 170

gaagtgcata tggcagac cggcgaaat gtaaaaaac cggcgaaat cctgaaaatt 60
agctgcggaa gctccggata tagcttcaac aactactgga tcgcttgggt ggcggatg
ccggcggaaat gtctcgatgt gatgggttc atctaccgt ctaacacgcgc tacccgtat 120
agcccgagct ttcaggccca ggtgaccatt agcgccgata aaagcatcag caccgcgtat 180
ctgcataatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgtatgt attattgcgc gctgacaac 240
gaatactctg actcttactt cgatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac tgtagctca 300
360

<210> 171

< 211> 10

15 < 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> HCDR1

<400> 171

20 Gly Tyr Ser Phe Asn Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5 10

<210> 172

< 211> 20

< 212> PRT

25 < 213> construcción sintética

ES 2 669 984 T3

<220>

< 223> HCDR2

<400> 172

Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Ser Ala Thr Gln Tyr Ser Pro
1 5 10 15
Ser Phe Gln Gly
5 20

<210> 173

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

10

<220>

< 223> HCDR3

<400> 173

Asp Asn Glu Tyr Ser Asp Ser Tyr Phe Asp Val
1 5 10

15

<210> 174

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

20

< 223> LCDR1

<400> 174

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

<210> 175

25

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

ES 2 669 984 T3

< 223> LCDR2

<400> 175

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10

5 <210> 176

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

10 < 223> LCDR3

<400> 176

Gln Gln Ser Glu Gln Val Pro Thr
1 5

<210> 177

15 < 211> 109

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VL

20 <400> 177

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

<210> 178

< 211> 120

ES 2 669 984 T3

< 212> PRT

< 213> construcción sintética

<220>

< 223> VH

5 <400> 178

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

<210> 179

< 211> 327

10 < 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..327

15 < 223> /mol_tipo="ADN no asignado" /nota="VL (ADN)" /organismo="Secuencia artificial"

<400> 179

gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga gccccgggtga acgtgccacc 60
ctgagctgca gagcgagcca gatcggttct tcttacctgg cttggtagcca gcagaaaaccg 120
ggccaggccc cgccgtctatt aatctacgac gcttcttctc gtgcgaccgg cattccggcg 180
cgttttagcg gcagcggatc cggcacccat ttccacctga ccattagcag cctggaaaccg 240
gaagactttg cggtgtattta ttgccagcag tctgaacagg ttccgactac ctttggccag 300
ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 180

20 < 211> 360

ES 2 669 984 T3

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

5 < 222> 1..360

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"

/nota="VH (ADN)"

/organismo="Secuencia artificial"

<400> 180

10 gaagtgcata tggtgccagag cggtgcggaa gtgaaaaaac cggggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaaag gctccggata tagcttcaac aactactgga tcgcttgggt gcccagatg
ccgggcaaaag gtctcgagtg gatgggcttc atctaccgt ctaacagcgc tacccagtat 120
agcccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcatcag caccgcgtat 180
ctgcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat accgcgtatgt attattgcgc gcgtgacaac 240
gaatactctg actcttactt cgatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac tgtagctca 300
360

<210> 181

< 211> 197

< 212> PRT

15 < 213> Homo sapiens

<220>

< 223> IL17C

<400> 181

20 Met Thr Leu Leu Pro Gly Leu Leu Phe Leu Thr Trp Leu His Thr Cys
1 5 10 15

ES 2 669 984 T3

Leu Ala His His Asp Pro Ser Leu Arg Gly His Pro His Ser His Gly
20 25 30
Thr Pro His Cys Tyr Ser Ala Glu Glu Leu Pro Leu Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Pro His Leu Leu Ala Arg Gly Ala Lys Trp Gly Gln Ala Leu Pro Val
50 55 60
Ala Leu Val Ser Ser Leu Glu Ala Ala Ser His Arg Gly Arg His Glu
65 70 75 80
Arg Pro Ser Ala Thr Thr Gln Cys Pro Val Leu Arg Pro Glu Glu Val
85 90 95
Leu Glu Ala Asp Thr His Gln Arg Ser Ile Ser Pro Trp Arg Tyr Arg
100 105 110
Val Asp Thr Asp Glu Asp Arg Tyr Pro Gln Lys Leu Ala Phe Ala Glu
115 120 125
Cys Leu Cys Arg Gly Cys Ile Asp Ala Arg Thr Gly Arg Glu Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Asn Ser Val Arg Leu Leu Gln Ser Leu Leu Val Leu Arg Arg
145 150 155 160
Arg Pro Cys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Leu Pro Thr Pro Gly Ala Phe
165 170 175
Ala Phe His Thr Glu Phe Ile His Val Pro Val Gly Cys Thr Cys Val
180 185 190
Leu Pro Arg Ser Val
195

<210> 182

< 211> 866

5 < 212> PRT

< 213> Homo sapiens

<220>

< 223> IL17RA

<400> 182

ES 2 669 984 T3

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
20 25 30
Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
35 40 45
Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
50 55 60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
65 70 75 80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
85 90 95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
100 105 110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
115 120 125
Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
130 135 140
Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145 150 155 160
Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
165 170 175
Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
180 185 190
Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
195 200 205
Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
210 215 220
Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met

ES 2 669 984 T3

225	230	235	240
Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg			
245	250	255	
Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn			
260	265	270	
Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser			
275	280	285	
Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro			
290	295	300	
Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp			
305	310	315	320
Val Tyr Trp Phe Ile Thr Gly Ile Ser Ile Leu Leu Val Gly Ser Val			
325	330	335	
Ile Leu Leu Ile Val Cys Met Thr Trp Arg Leu Ala Gly Pro Gly Ser			
340	345	350	
Glu Lys Tyr Ser Asp Asp Thr Lys Tyr Thr Asp Gly Leu Pro Ala Ala			
355	360	365	
Asp Leu Ile Pro Pro Leu Lys Pro Arg Lys Val Trp Ile Ile Tyr			
370	375	380	
Ser Ala Asp His Pro Leu Tyr Val Asp Val Val Leu Lys Phe Ala Gln			
385	390	395	400
Phe Leu Leu Thr Ala Cys Gly Thr Glu Val Ala Leu Asp Leu Leu Glu			
405	410	415	
Glu Gln Ala Ile Ser Glu Ala Gly Val Met Thr Trp Val Gly Arg Gln			
420	425	430	
Lys Gln Glu Met Val Glu Ser Asn Ser Lys Ile Ile Val Leu Cys Ser			
435	440	445	
Arg Gly Thr Arg Ala Lys Trp Gln Ala Leu Leu Gly Arg Gly Ala Pro			
450	455	460	
Val Arg Leu Arg Cys Asp His Gly Lys Pro Val Gly Asp Leu Phe Thr			
465	470	475	480
Ala Ala Met Asn Met Ile Leu Pro Asp Phe Lys Arg Pro Ala Cys Phe			
485	490	495	
Gly Thr Tyr Val Val Cys Tyr Phe Ser Glu Val Ser Cys Asp Gly Asp			
500	505	510	
Val Pro Asp Leu Phe Gly Ala Ala Pro Arg Tyr Pro Leu Met Asp Arg			
515	520	525	
Phe Glu Glu Val Tyr Phe Arg Ile Gln Asp Leu Glu Met Phe Gln Pro			
530	535	540	
Gly Arg Met His Arg Val Gly Glu Leu Ser Gly Asp Asn Tyr Leu Arg			
545	550	555	560
Ser Pro Gly Gly Arg Gln Leu Arg Ala Ala Leu Asp Arg Phe Arg Asp			
565	570	575	
Trp Gln Val Arg Cys Pro Asp Trp Phe Glu Cys Glu Asn Leu Tyr Ser			
580	585	590	
Ala Asp Asp Gln Asp Ala Pro Ser Leu Asp Glu Glu Val Phe Glu Glu			
595	600	605	
Pro Leu Leu Pro Pro Gly Thr Gly Ile Val Lys Arg Ala Pro Leu Val			
610	615	620	
Arg Glu Pro Gly Ser Gln Ala Cys Leu Ala Ile Asp Pro Leu Val Gly			
625	630	635	640
Glu Glu Gly Ala Ala Val Ala Lys Leu Glu Pro His Leu Gln Pro			
645	650	655	
Arg Gly Gln Pro Ala Pro Gln Pro Leu His Thr Leu Val Leu Ala Ala			
660	665	670	
Glu Glu Gly Ala Leu Val Ala Ala Val Glu Pro Gly Pro Leu Ala Asp			
675	680	685	
Gly Ala Ala Val Arg Leu Ala Leu Ala Gly Glu Gly Glu Ala Cys Pro			
690	695	700	
Leu Leu Gly Ser Pro Gly Ala Gly Arg Asn Ser Val Leu Phe Leu Pro			
705	710	715	720
Val Asp Pro Glu Asp Ser Pro Leu Gly Ser Ser Thr Pro Met Ala Ser			
725	730	735	

ES 2 669 984 T3

Pro Asp Leu Leu Pro Glu Asp Val Arg Glu His Leu Glu Gly Leu Met
740 745 750
Leu Ser Leu Phe Glu Gln Ser Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Gly Cys
755 760 765
Ser Arg Pro Ala Met Val Leu Thr Asp Pro His Thr Pro Tyr Glu Glu
770 775 780
Glu Gln Arg Gln Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg Ser
785 790 795 800
Ser Pro Gln Pro Pro Glu Gly Leu Thr Glu Met Glu Glu Glu Glu
805 810 815
Glu Glu Gln Asp Pro Gly Lys Pro Ala Leu Pro Leu Ser Pro Glu Asp
820 825 830
Leu Glu Ser Leu Arg Ser Leu Gln Arg Gln Leu Leu Phe Arg Gln Leu
835 840 845
Gln Lys Asn Ser Gly Trp Asp Thr Met Gly Ser Glu Ser Glu Gly Pro
850 855 860
Ser Ala
865

<210> 183

< 211> 667

< 212> PRT

5 < 213> Homo sapiens

<220>

< 223> IL17RE

<400> 183

ES 2 669 984 T3

Met Gly Ser Ser Arg Leu Ala Ala Leu Leu Leu Pro Leu Leu Leu Ile
1 5 10 15
Val Ile Asp Leu Ser Asp Ser Ala Gly Ile Gly Phe Arg His Leu Pro
20 25 30
His Trp Asn Thr Arg Cys Pro Leu Ala Ser His Thr Asp Asp Ser Phe
35 40 45
Thr Gly Ser Ser Ala Tyr Ile Pro Cys Arg Thr Trp Trp Ala Leu Phe
50 55 60
Ser Thr Lys Pro Trp Cys Val Arg Val Trp His Cys Ser Arg Cys Leu
65 70 75 80
Cys Gln His Leu Leu Ser Gly Gly Ser Gly Leu Gln Arg Gly Leu Phe
85 90 95
His Leu Leu Val Gln Lys Ser Lys Lys Ser Ser Thr Phe Lys Phe Tyr
100 105 110
Arg Arg His Lys Met Pro Ala Pro Ala Gln Arg Lys Leu Leu Pro Arg
115 120 125
Arg His Leu Ser Glu Lys Ser His His Ile Ser Ile Pro Ser Pro Asp
130 135 140
Ile Ser His Lys Gly Leu Arg Ser Lys Arg Thr Gln Pro Ser Asp Pro
145 150 155 160
Glu Thr Trp Glu Ser Leu Pro Arg Leu Asp Ser Gln Arg His Gly Gly
165 170 175
Pro Glu Phe Ser Phe Asp Leu Leu Pro Glu Ala Arg Ala Ile Arg Val
180 185 190
Thr Ile Ser Ser Gly Pro Glu Val Ser Val Arg Leu Cys His Gln Trp
195 200 205
Ala Leu Glu Cys Glu Glu Leu Ser Ser Pro Tyr Asp Val Gln Lys Ile
210 215 220
Val Ser Gly Gly His Thr Val Glu Leu Pro Tyr Glu Phe Leu Leu Pro
225 230 235 240
Cys Leu Cys Ile Glu Ala Ser Tyr Leu Gln Glu Asp Thr Val Arg Arg
245 250 255
Lys Lys Cys Pro Phe Gln Ser Trp Pro Glu Ala Tyr Gly Ser Asp Phe
260 265 270
Trp Lys Ser Val His Phe Thr Asp Tyr Ser Gln His Thr Gln Met Val

275	280	285
Met Ala Leu Thr Leu Arg Cys Pro Leu Lys Leu Glu Ala Ala Leu Cys		
290	295	300
Gln Arg His Asp Trp His Thr Leu Cys Lys Asp Leu Pro Asn Ala Thr		
305	310	315
Ala Arg Glu Ser Asp Gly Trp Tyr Val Leu Glu Lys Val Asp Leu His		
325	330	335
Pro Gln Leu Cys Phe Lys Phe Ser Phe Gly Asn Ser Ser His Val Glu		
340	345	350
Cys Pro His Gln Thr Gly Ser Leu Thr Ser Trp Asn Val Ser Met Asp		
355	360	365
Thr Gln Ala Gln Gln Leu Ile Leu His Phe Ser Ser Arg Met His Ala		
370	375	380
Thr Phe Ser Ala Ala Trp Ser Leu Pro Gly Leu Gly Gln Asp Thr Leu		
385	390	395
Val Pro Pro Val Tyr Thr Val Ser Gln Ala Arg Gly Ser Ser Pro Val		
405	410	415
Ser Leu Asp Leu Ile Ile Pro Phe Leu Arg Pro Gly Cys Cys Val Leu		
420	425	430
Val Trp Arg Ser Asp Val Gln Phe Ala Trp Lys His Leu Leu Cys Pro		
435	440	445
Asp Val Ser Tyr Arg His Leu Gly Leu Leu Ile Leu Ala Leu Leu Ala		
450	455	460
Leu Leu Thr Leu Leu Gly Val Val Leu Ala Leu Thr Cys Arg Arg Pro		
465	470	475
Gln Ser Gly Pro Gly Pro Ala Arg Pro Val Leu Leu Leu His Ala Ala		
485	490	495
Asp Ser Glu Ala Gln Arg Arg Leu Val Gly Ala Leu Ala Glu Leu Leu		
500	505	510
Arg Ala Ala Leu Gly Gly Arg Asp Val Ile Val Asp Leu Trp Glu		
515	520	525
Gly Arg His Val Ala Arg Val Gly Pro Leu Pro Trp Leu Trp Ala Ala		
530	535	540
Arg Thr Arg Val Ala Arg Glu Gln Gly Thr Val Leu Leu Leu Trp Ser		
545	550	555
Gly Ala Asp Leu Arg Pro Val Ser Gly Pro Asp Pro Arg Ala Ala Pro		
565	570	575
Leu Leu Ala Leu Leu His Ala Ala Pro Arg Pro Leu Leu Leu Leu Ala		
580	585	590
Tyr Phe Ser Arg Leu Cys Ala Lys Gly Asp Ile Pro Pro Pro Leu Arg		
595	600	605
Ala Leu Pro Arg Tyr Arg Leu Leu Arg Asp Leu Pro Arg Leu Leu Arg		
610	615	620
Ala Leu Asp Ala Arg Pro Phe Ala Glu Ala Thr Ser Trp Gly Arg Leu		
625	630	635
Gly Ala Arg Gln Arg Arg Gln Ser Arg Leu Glu Leu Cys Ser Arg Leu		
645	650	655
Glu Arg Glu Ala Ala Arg Leu Ala Asp Leu Gly		
660	665	

<210> 184

< 211> 21

5

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..21

10

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"/nota="F-Primer"/organismo="construcción sintética"

<400> 184

atgaggaccg ctagcacag a 21

<210> 185

5 < 211> 16

< 212> ADN

< 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

10 < 222> 1..16

< 223> /mol_tipo="ADN no asignado"
/nota="R-Primer"
/organismo="construcción sintética"

<400> 185

15 cccgtccgtg catcga 16

<210> 186

< 211> 20

< 212> ADN

20 < 213> construcción sintética

<220>

< 221> fuente

< 222> 1..20

<223> /mol_tipo="ADN no asignado"/nota="Probe"/organismo="construcción sintética"

25 <400> 186

tggccttcgc cgagtgcctg 20

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado, específico para IL17C, para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, en donde dicho trastorno inflamatorio es inflamación pulmonar, artritis reumatoide y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en donde la IL17C consiste en los aminoácidos de la SEQ. ID No.: 181 y en donde dicho anticuerpo bloquea la unión de la IL17C a IL17RE.
- 5 2. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado, específico para IL17C, para uso según la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo experimenta competición cruzada con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende 6 CDR definidos por Kabat que se selecciona de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende:
- 10 una HCDR1 de la Seq. ID: 1, una HCDR2 de la Seq. ID: 2, una HCDR3 de la Seq. ID: 3, una LCDR1 de la Seq. ID: 4, una LCDR2 de la Seq. ID: 5 y una LCDR3 de la Seq. ID: 6 (MOR12740) o
una HCDR1 de la Seq. ID: 31, una HCDR2 de la Seq. ID: 32, una HCDR3 de la Seq. ID: 33, una LCDR1 de la Seq. ID: 34, una LCDR2 de la Seq. ID: 35 y una LCDR3 de la Seq. ID: 36 (MOR12743) o
- 15 una HCDR1 de la Seq. ID: 41, una HCDR2 de la Seq. ID: 42, una HCDR3 de la Seq. ID: 43, una LCDR1 de la Seq. ID: 44, una LCDR2 de la Seq. ID: 45 y una LCDR3 de la Seq. ID: 46 (MOR12744) o
una HCDR1 de la Seq. ID: 51, una HCDR2 de la Seq. ID: 52, una HCDR3 de la Seq. ID: 53, una LCDR1 de la Seq. ID: 54, una LCDR2 de la Seq. ID: 55 y una LCDR3 de la Seq. ID: 56 (MOR12745) o
- 20 una HCDR1 de la Seq. ID: 61, una HCDR2 de la Seq. ID: 62, una HCDR3 de la Seq. ID: 63, una LCDR1 de la Seq. ID: 64, una LCDR2 de la Seq. ID: 65 y una LCDR3 de la Seq. ID: 66 (MOR12746) o una HCDR1 de la Seq. ID: 71, una HCDR2 de la Seq. ID: 72, una HCDR3 de la Seq. ID: 73, una LCDR1 de la Seq. ID: 74, una LCDR2 de la Seq. ID: 75 y una LCDR3 de la Seq. ID: 76 (MOR12751) o
una HCDR1 de la Seq. ID: 91, una HCDR2 de la Seq. ID: 92, una HCDR3 de la Seq. ID: 93, una LCDR1 de la Seq. ID: 94, una LCDR2 de la Seq. ID: 95 y una LCDR3 de la Seq. ID: 96 (MOR12754) o
- 25 una HCDR1 de la Seq. ID: 141, una HCDR2 de la Seq. ID: 142, una HCDR3 de la Seq. ID: 143, una LCDR1 de la Seq. ID: 144, una LCDR2 de la Seq. ID: 145 y una LCDR3 de la Seq. ID: 146 (MOR12759) o
una HCDR1 de la Seq. ID: 151, una HCDR2 de la Seq. ID: 152, una HCDR3 de la Seq. ID: 153, una LCDR1 de la Seq. ID: 154, una LCDR2 de la Seq. ID: 155 y una LCDR3 de la Seq. ID: 156 (MOR12760) o
una HCDR1 de la Seq. ID: 161, una HCDR2 de la Seq. ID: 162, una HCDR3 de la Seq. ID: 163, una LCDR1 de la Seq. ID: 164, una LCDR2 de la Seq. ID: 165 y una LCDR3 de la Seq. ID: 166 (MOR12761) o
- 30 una HCDR1 de la Seq. ID: 171, una HCDR2 de la Seq. ID: 172, una HCDR3 de la Seq. ID: 173, una LCDR1 de la Seq. ID: 174, una LCDR2 de la Seq. ID: 175 y una LCDR3 de la Seq. ID: 176 (MOR12762).
3. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado, específico para IL17C, para el uso según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
- 35 4. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo, específico para IL17C, para el uso según la reivindicación 3, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo humano, humanizado o químérico.
5. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para IL17C para el uso según la reivindicación 3, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada humana y una región constante de cadena ligera humana.
- 40 6. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo, específico para IL17C, para el uso según la reivindicación 3, en donde dicho anticuerpo es del isotipo IgG.
7. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo, específico para IL17C, para el uso según la reivindicación 3, en donde dicho fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un Fab, F(ab2)', F(ab)2', scFV.

Figura 1A

Estreptavidina de etiqueta
para ECL

mIL-17C biotinilada

Fusión de Fc con DEC de
receptor de mIL-17

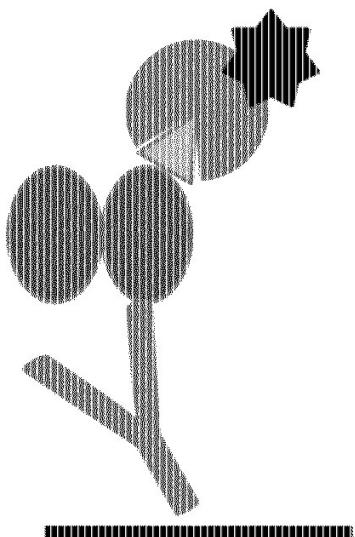


Figura 1B

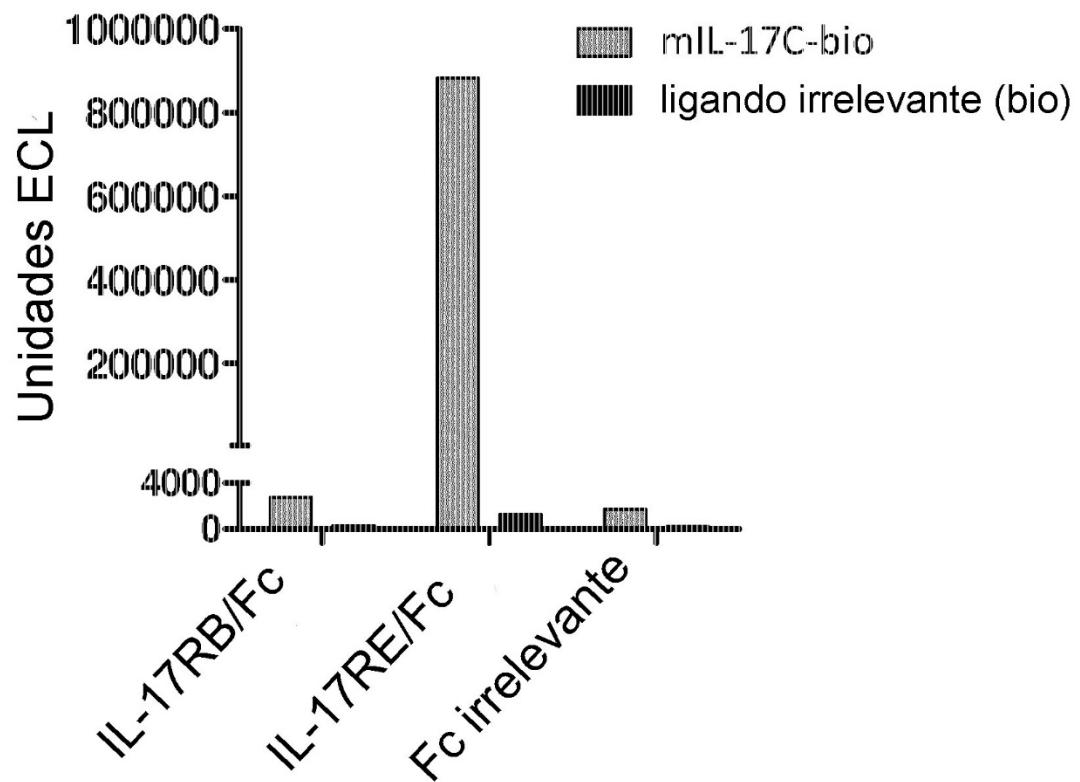


Figura 1C

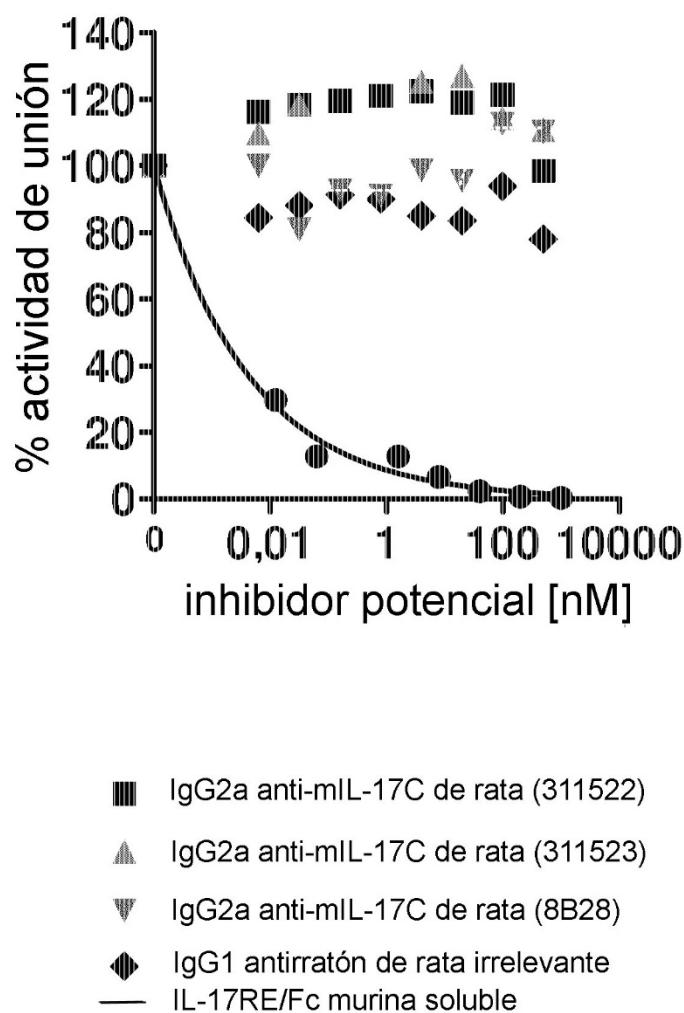


Figura 2

familia HCDR3	MOR	VL	h/m IgG2a		
			SEC porción monómero [%]	rendimiento cultivo purificado [mg/l]	Comentarios
1	12740	lambda	93	9	baja concentración
2	12741	lambda	95	23	
3	12742	lambda	8	10	fallo en SEC
4	12743	lambda	98	23	
4	12744	lambda	98	16	
4	12745	lambda	94	28	
4	12746	lambda	99	18	
5	12751	lambda	96	19	
6	12753	lambda	92	3	baja concentración
7	12754	kappa	93	28	
8	12755	lambda	96	26	
9	12756	lambda	92	25	
10	12757	kappa	98	22	
11	12758	lambda	93	29	
12	12759	kappa	97	18	
12	12760	kappa	91	17	
12	12761	kappa	97	24	
12	12762	kappa	97	28	

Figura 3

familia HCDR3	MOR	VL	Unión (ELISA)			
			mIL-17C EC ₅₀ [nM] n=1-2	huIL-17C	msIL-17B	lisozima
1	12740	lambda	1,14 ± 0,11	No unión	No unión	No unión
2	12741	lambda	0,47 ± 0,1			
4	12743	lambda	0,3			
4	12744	lambda	0,28 ± 0,1			
4	12745	lambda	0,4			
4	12746	lambda	0,38 ± 0,25			
5	12751	lambda	0,39 ± 0,0			
8	12754	kappa	0,40 ± 0,01			
13	12759	kappa	0,29 ± 0,18			
13	12760	kappa	0,27 ± 0,1			
13	12761	kappa	0,36 ± 0,15			
13	12762	kappa	0,4			

Figura 4

familia HCDR3	MOR	VL	Afinidad (Fab)
			KD [pM]
1	12740	lambda	170
2	12741	lambda	*
3	12742	lambda	*(no disponible como IgG2a)
4	12743	lambda	48
4	12744	lambda	53
4	12745	lambda	75
4	12746	lambda	56
5	12751	lambda	*
6	12753	lambda	62 (no disponible como IgG2a)
7	12754	kappa	4100
8	12755	lambda	sin señal
9	12756	lambda	sin señal
10	12757	kappa	sin señal
11	12758	lambda	sin señal
12	12759	kappa	220
12	12760	kappa	**
12	12761	kappa	85
12	12762	kappa	96

*= sin unión sigmoidal

**= Fab precipita.

Figura 5

familia HCDR3	MOR	VL	mIL17C - mIL-17RE ensayo inhibición IC₅₀ [pM]
1	12740	lambda	3493 ± 142
2	12741	lambda	inhibición incompleta
4	12743	lambda	$16 \pm 5,4$
4	12744	lambda	$12 \pm 3,7$
4	12745	lambda	$13 \pm 7,3$
4	12746	lambda	23 ± 13
5	12751	lambda	$160 \pm 93,6$
8	12754	kappa	8442 ± 1494
13	12759	kappa	$28 \pm 2,7$
13	12760	kappa	$122 \pm 43,9$
13	12761	kappa	24 ± 6
13	12762	kappa	$9 \pm 1,8$

Figura 6

familia HCDR3	MOR	VL	Ensayo estabilidad suero ratón 24 h/37 °C Coeficiente de variación
1	12740	lambda	n. d.
2	12741	lambda	13,01%
3	12743	lambda	2,88%
3	12744	lambda	11,78%
3	12745	lambda	15,94%
3	12746	lambda	7,36%
4	12751	lambda	3,75%
5	12754	kappa	17,00%
6	12759	kappa	8,80%
6	12760	kappa	35,31%
6	12761	kappa	1,23%
6	12762	kappa	2,43%

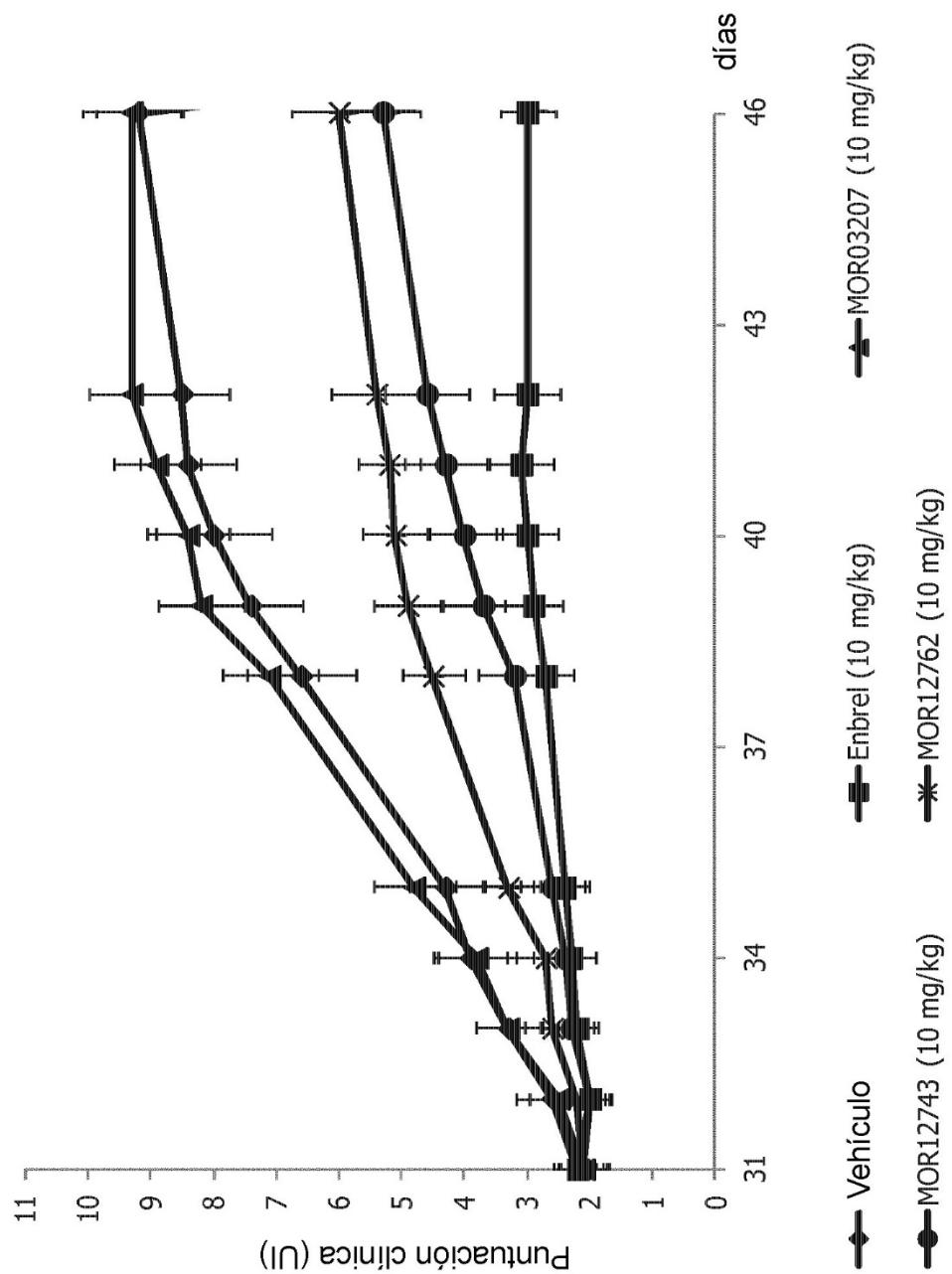
Figura 7

Figura 8

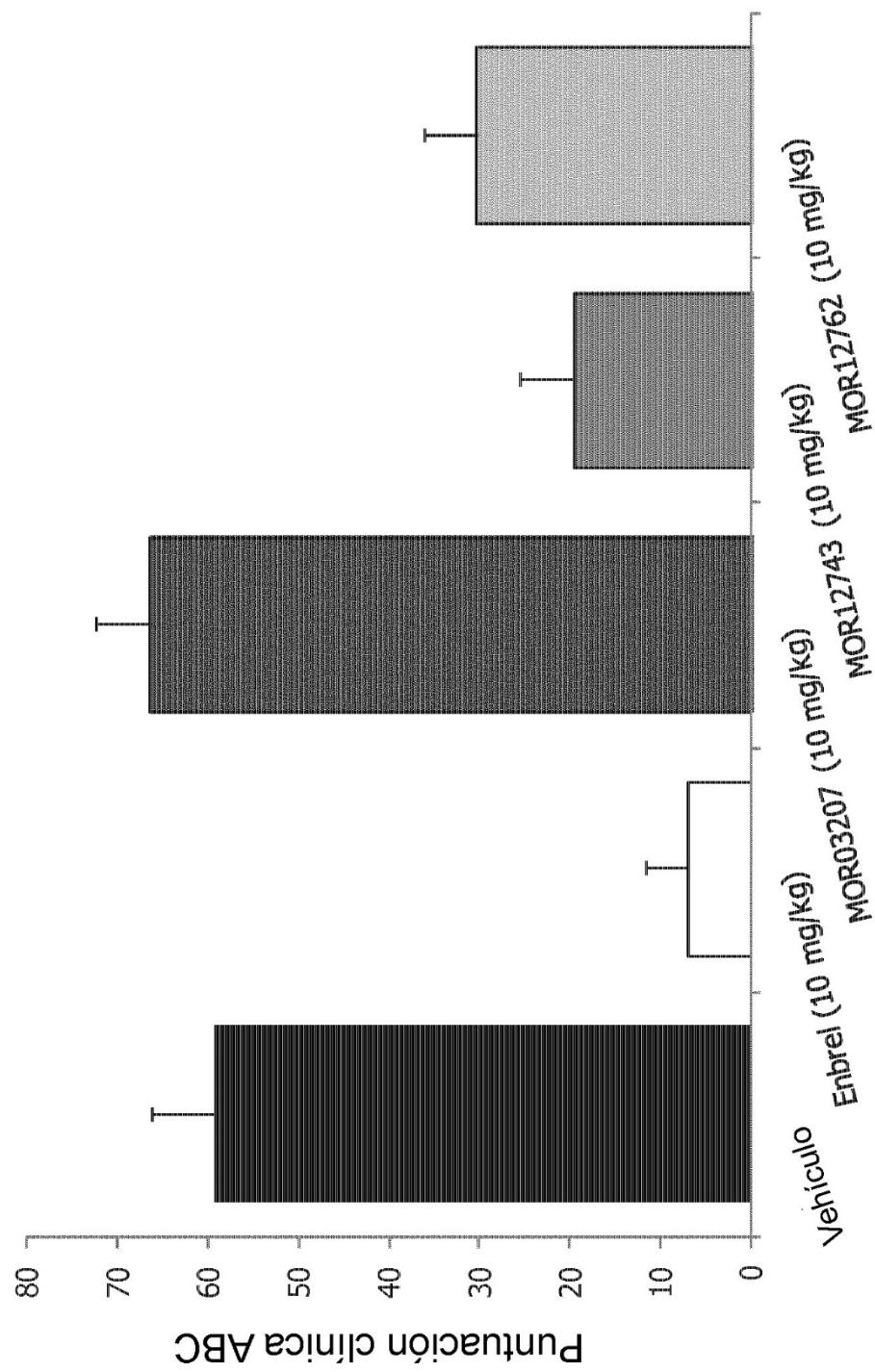


Figura 9

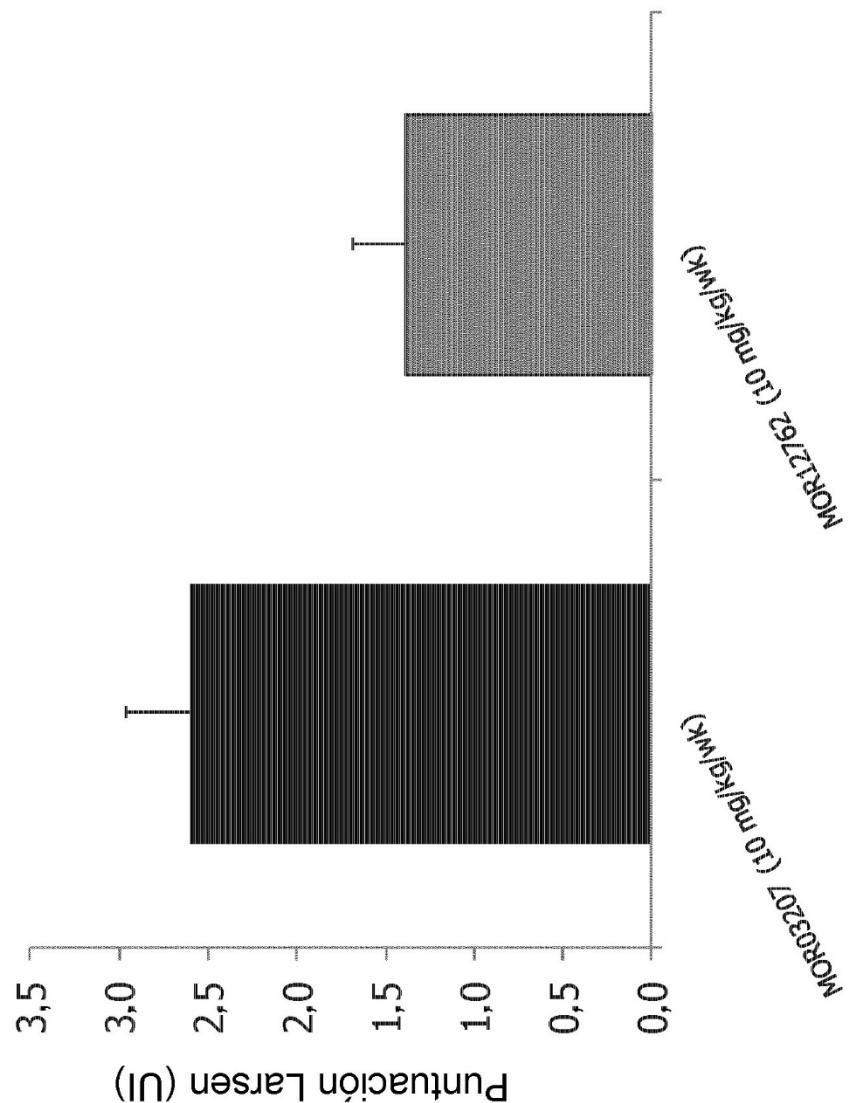


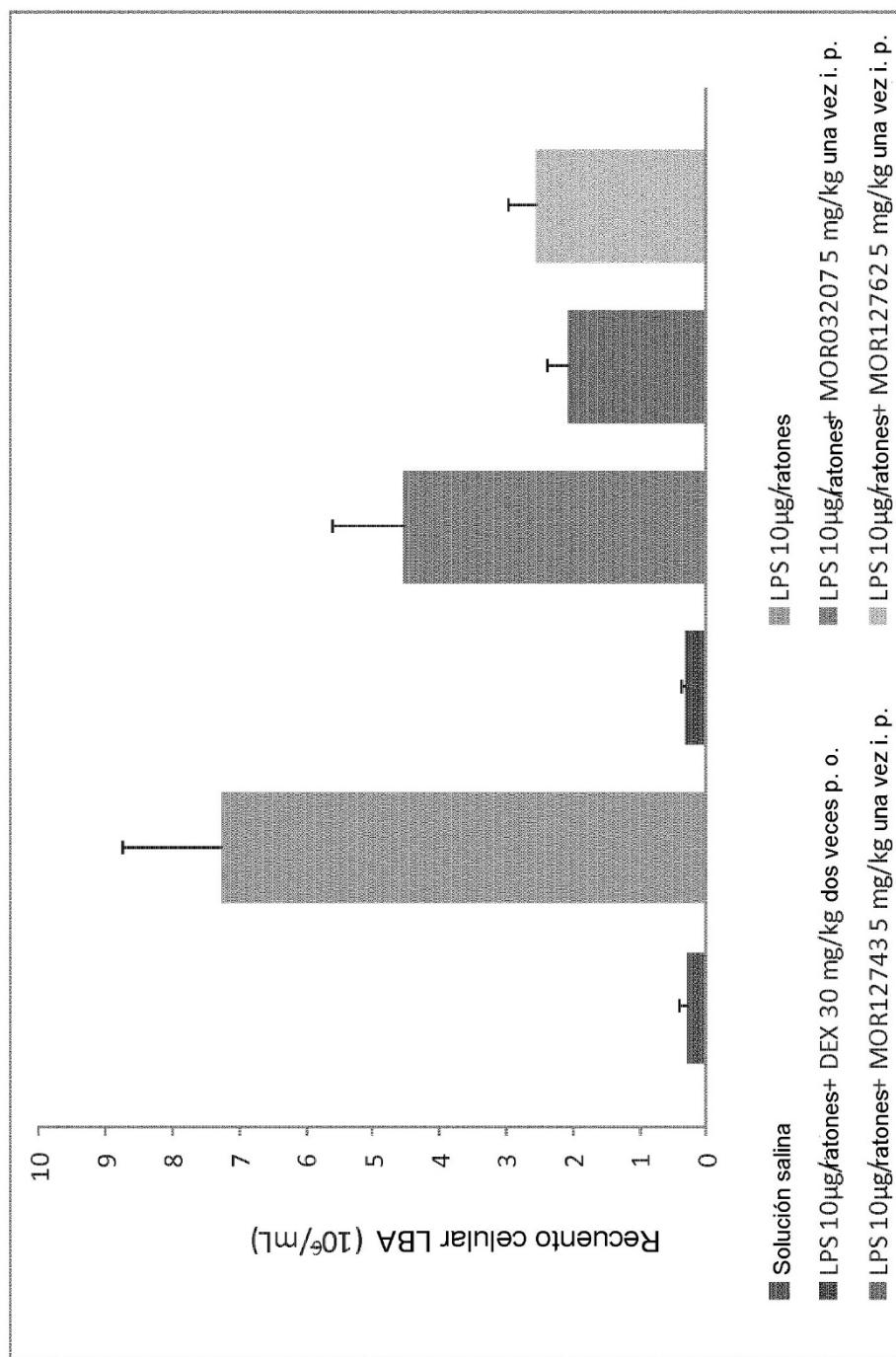
Figura 10

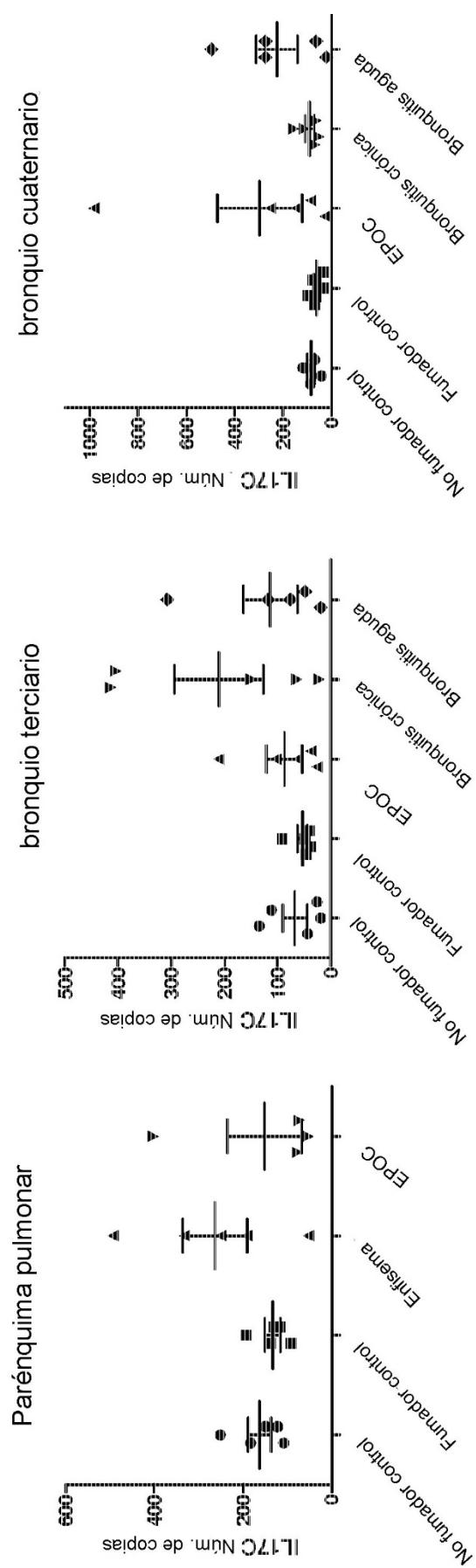
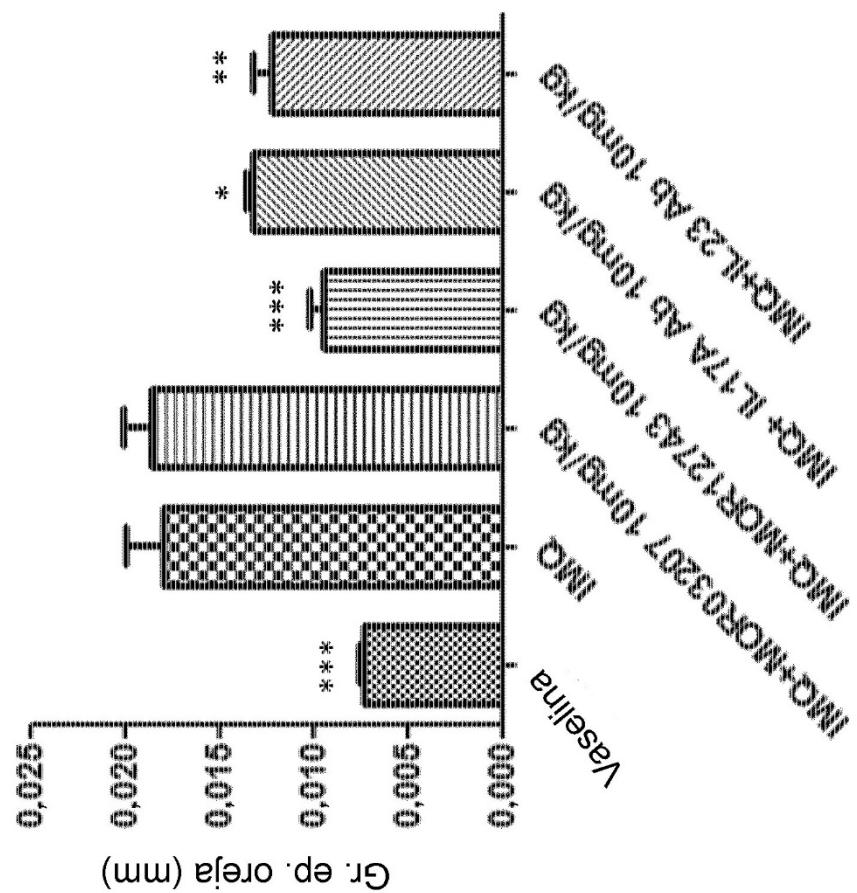
Figura 11

Figura 12



* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,0001$ frente a control IMQ con Anova, prueba de Dunnett

Figura 13A

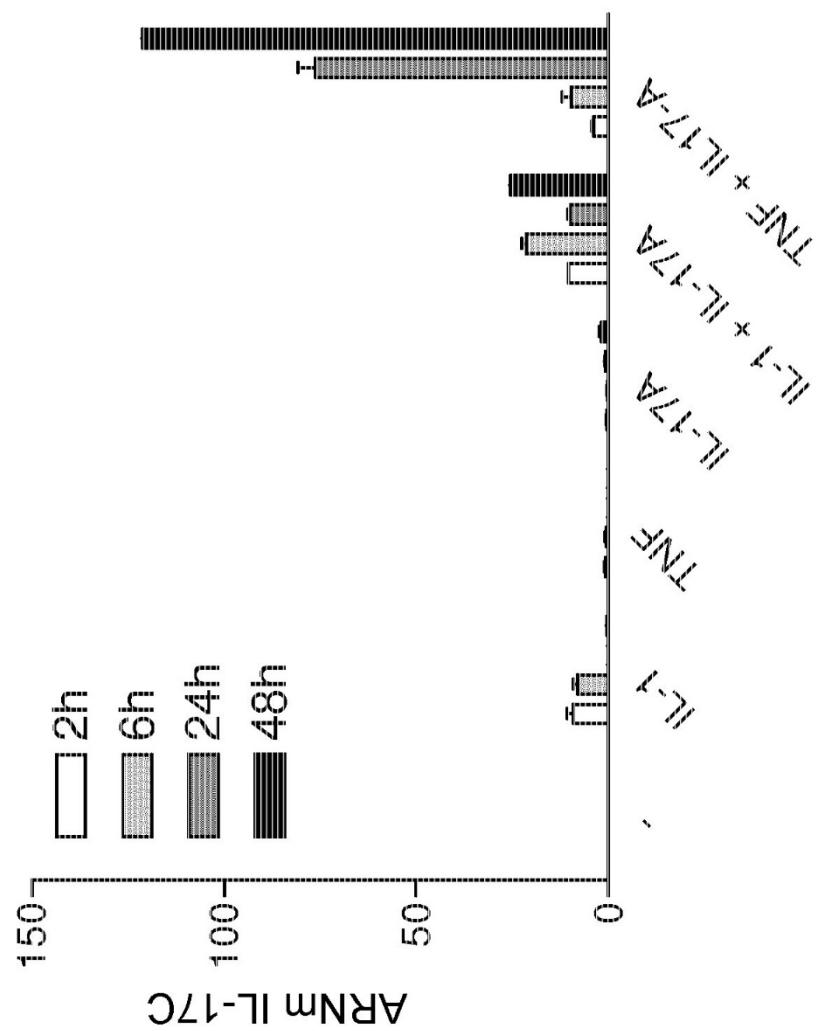


Figura 13B

