

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 221**

51 Int. Cl.:

C07K 16/24 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2006** E 11192240 (7)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018** EP 2481753

54 Título: **Anticuerpos anti IL-17**

30 Prioridad:

13.12.2005 US 749953 P

19.05.2006 US 801948 P

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

13.06.2018

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

ALLAN, BARRETT;
CHOW, CHI-KIN;
HUANG, LIHUA;
LIU, LING;
LU, JIRONG;
NG, KINGMAN;
TETREALT, JONATHAN WENDELL y
WERNER, ANDREW GORDON

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 672 221 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos anti IL-17

Campo de la invención

5 La presente invención se encuentra dentro del campo de la medicina, de forma particular en el campo de los anticuerpos monoclonales frente a la IL-17 humana. La invención se refiere a la neutralización de anticuerpos monoclonales anti IL-17 que se unen con alta afinidad a un epítipo antigénico no lineal o conformacional de IL-17 que comprende los aminoácidos DGNVDYH. Los anticuerpos de la invención pueden ser anticuerpos quiméricos, humanizados o completamente humanos, inmunoconjugados de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, y son útiles como un medicamento para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, inflamatorios, proliferativos celulares y del desarrollo.

Antecedentes de la invención

15 La familia IL-17 de citocinas incluye actualmente a IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F. Todos los miembros de la familia IL-17 tienen cuatro restos de cisteína altamente conservados que están implicados en la formación de enlaces disulfuro intracatenarios y tienen dos o más restos de cisteína que pueden estar implicados en enlaces disulfuro intercatenarios. Los miembros de la familia IL-17 no tienen similitud de secuencia con otras citocinas conocidas. Sin embargo, se encontró un homólogo vírico de IL-17A en la fase de lectura abierta 13 del herpesvirus saimiri (Yao, Z. y col., Immunity, 3:811, 1995) y tiene el 72 % de identidad de restos de aminoácido con IL-17A humana. Se han informado múltiples funciones para los miembros de la familia IL-17, que principalmente causan la regulación de la respuesta inmunitaria.

20 La interleucina 17 (IL-17, también denominada IL-17A) es una glucoproteína homodimérica de 20-30 kD producida predominantemente por linfocitos T CD4+ activados y actúa como una citocina proinflamatoria. Cuando se hace referencia a un miembro de la familia de IL-17 simplemente como "IL-17", se entiende que el miembro de la familia al que se hace referencia es IL-17A. IL-17 es secretada por linfocitos T activados en los sitios de inflamación, no en la circulación sistémica. La IL-17 se une a un receptor transmembrana de tipo I denominado IL-17R, que es una proteína grande expresada de forma ubicua que no muestra una similitud de secuencia significativa con otros receptores de citocinas conocidos. La IL-17 tiene múltiples propiedades biológicas, que incluyen la regulación por incremento de moléculas de adhesión y la inducción de la producción de múltiples citocinas inflamatorias y quimiocinas de diversos tipos celulares, incluidos sinoviocitos, condrocitos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, queratinocitos y macrófagos. Además, IL-17 induce la incorporación de neutrófilos a un sitio de inflamación a través de la inducción de la liberación de quimiocinas, estimula la producción de prostaglandinas y metaloproteinasas, e inhibe la síntesis de proteoglicanos. Además, IL-17 desempeña un papel importante en la maduración de las células progenitoras hematopoyéticas. Se ha demostrado que la IL-17 tiene un papel de señalización en distintos órganos y tejidos, incluyendo pulmón, cartílago articular, del hueso, del cerebro, células hematopoyéticas, riñón, piel e intestino. Para una revisión de la bioactividad de IL-17 véase, por ejemplo, Kolls y Linden, Immunity 21:467-476, 2004, o Fossiez, y col. J. Immunol. 16:541, 1998.

40 Los niveles aumentados de IL-17 (es decir, IL-17A) se han asociado con varias afecciones, enfermedades o trastornos, incluyendo inflamación de las vías respiratorias, artritis reumatoide ("AR"), osteoartritis, erosión ósea, abscesos y adherencias intraperitoneales, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), rechazo de aloinjertos, psoriasis, determinados tipos de cánceres, angiogénesis, aterosclerosis y esclerosis múltiple ("EM") (para una revisión, véase Witkowski, y col., Cell. Mol. Life Sci. 61:567-579, 2004). Tanto IL-17 como IL-17R están regulados por incremento en el tejido sinovial de pacientes con AR. El bloqueo de una bioactividad de IL-17 uniendo un anticuerpo específico para IL-17 o un receptor soluble de IL-17, reduce la inflamación y la erosión ósea en diversos modelos animales de artritis. (Véase, por ejemplo, Lubberts y col., Arthritis & Rheumatism, 50:650-659, 2004). Además, IL-17 tiene efectos independientes de IL-1 β sobre la descomposición de la matriz de colágeno, y la inflamación y daño articular, mientras que IL-17 tiene sinergia con TNF- α para amplificar la inflamación.

50 Por lo tanto, dada su distribución localizada en el sitio de la inflamación, IL-17 parece ser una nueva diana para el tratamiento de la AR y otras enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, con un perfil de seguridad potencialmente mayor que los fármacos que se dirigen a la circulación sistémica de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α . Los bioproductos actuales aprobados por la FDA (ENBREL®, REMICADE® y HUMIRA®) que se unen y neutralizan a TNF- α han demostrado eficacia en la reducción de los signos y síntomas de la AR y en la ralentización de la progresión de la enfermedad en un subconjunto de pacientes con AR. Sin embargo, no todos los pacientes con AR responden por igual a la inhibición de la bioactividad de TNF- α con estos bioproductos. De forma adicional, el ARNm de IL-17 está aumentado en lesiones de esclerosis múltiple y en células mononucleares en sangre y el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM, en particular durante el agravamiento clínico. Por consiguiente, existe una necesidad de composiciones que antagonicen o neutralicen la actividad de IL-17 para tratar trastornos, enfermedades o afecciones en las que la presencia de bioactividad de IL-17 provoca o contribuye a un efecto patológico no deseado, o en las que una disminución de la bioactividad de IL-17 contribuye a un efecto terapéutico conveniente, incluyendo los trastornos inflamatorios, trastornos proliferativos celulares y del desarrollo, y trastornos autoinmunitarios tales como AR y EM, e EII.

Giavedoni, L D, Journal of Immunological Methods, Vol. 301, N.º I-2, 89-101, junio de 2005, describe la detección simultánea de múltiples citocinas y quimiocinas de primates no humanos utilizando la tecnología luminex. En la Tabla 1 se mencionan tres anticuerpos anti IL-17.

5 Moseley, T a, y col., Cytokine and Growth Factor Reviews, Vol. 14, N.º 2, 155 174, 2003 de abril, describe la familia de la interleucina-17 y los receptores de IL-17.

El documento WO 2004/106377 describe un procedimiento de obtención de un anticuerpo con una función deseada. Los anticuerpos C9 y D12 anti IL-17 se describen en la Tabla 4.

10 Hofstetter y col., Gellular Immunology, Vol. 237, N.º 2 123-130, octubre de 2005, describe la eficacia terapéutica de la neutralización de IL-17 en la encefalomiélitis autoinmunitaria experimental murina. Se descubrió que la neutralización de IL-17 con un anticuerpo monoclonal mejora la evolución de la enfermedad. Existe la necesidad de un anticuerpo neutralizante anti IL-17 que se una específicamente a IL-17 de origen humano, así como a IL-17 de un mamífero no humano, permitiendo de este modo que el anticuerpo se use en estudios preclínicos y clínicos *in vivo*. Además, existe la necesidad de un anticuerpo específico para IL-17 que se una a IL-17 con una alta afinidad y/o tenga una constante de disociación lenta que permite minimizar la dosis terapéutica eficaz, dando como resultado una dosificación menos frecuente con tal anticuerpo que con un anticuerpo que se une a IL-17 con una afinidad menor (es decir, una mayor K_D) y/o tiene una constante de disociación más rápida. También es conveniente un anticuerpo específico para IL-17 con alta afinidad en cuanto a que puede permitir que el anticuerpo se administre a un paciente por vía subcutánea en lugar de por vía intravenosa. Además hay una necesidad de un anticuerpo específico para IL-17 con un bajo valor de CI_{50} en un ensayo de bioactividad de IL-17, para generar un anticuerpo anti IL-17 terapéutico con una dosis terapéutica eficaz mínima. Además es conveniente proporcionar un anticuerpo específico para IL-17, donde se reduzca al mínimo una respuesta inmunitaria frente al anticuerpo suscitada por un paciente que recibe el anticuerpo. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona ventajas relacionadas.

Sumario de la invención

25 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal anti IL-17 humanizado, en el que dicho anticuerpo comprende un polipéptido de LCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 241 y un polipéptido de HCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 118, y en la que el anticuerpo comprende adicionalmente una región constante de la cadena pesada de IgG4 humana.

30 Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende adicionalmente un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Más preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende un anticuerpo que hace contacto con el péptido DGNVDYH (SEQ ID NO: 276) dentro del contexto de IL-17 humana de longitud completa.

35 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es preferentemente para su uso en el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y esclerosis múltiple.

40 Los anticuerpos de la invención son anticuerpos monoclonales anti IL-17 quiméricos, humanizados o completamente humanos, y porciones de unión a antígeno de los mismos, que se unen a un epítipo no lineal que comprende los aminoácidos de IL-17 DGNVDYH (SEQ ID NO: 276) y antagonizan o neutralizar al menos una actividad biológica *in vitro* o *in vivo* asociada con IL-17, o una porción de la misma.

45 En una realización, los anticuerpos tienen una CI_{50} de menos de o igual a aproximadamente 1 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 600pM, 560 pM o 500 pM en un ensayo indicador de IL-8 *in vitro*, como se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 6A en el presente documento, o de menos de o igual a 560 pM en un Ensayo Informador de GRO α *in vitro* como se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 6B en el presente documento.

50 En otra realización, los anticuerpos se caracterizan por una fuerte afinidad de unión (K_D) por IL-17 humana, es decir, de menos de aproximadamente 7 pM, 6,5 pM, 6,0 pM, 5,5 pM, 5,0 pM, 4,5 pM o 4,0 pM. Como alternativa, los anticuerpos se caracterizan por una K_D para IL-17 humana de no más de aproximadamente 7 pM, 6,5 pM, 6,0 pM, 5,5 pM, 5,0 pM, 4,5 pM o preferentemente de no más de aproximadamente 4,0 pM. Preferentemente, los anticuerpos de la invención se caracterizan adicionalmente por una constante k_{off} de IL-17 humana de menos de $2 \times 10^{-5} s^{-1}$. Un anticuerpo se caracteriza por unirse específicamente a IL-17 humana así como a IL-17 de mono cinomolgo, mientras no se une a IL-17 de ratón o rata a niveles mayores que el fondo. De forma adicional, un anticuerpo anti IL-17 de la invención se une a IL-17 humana (es decir, IL-17A) pero no se une a IL-17B humana, C, D, E o F. Un anticuerpo puede comprender un polipéptido de región variable de la cadena ligera ("LCVR") que comprende 3 secuencias de CDR que están presentes juntas en un Fab enumerado a continuación en la Tabla 3 y que están presentes en el anticuerpo de la invención en la misma posición de CDR que en el Fab enumerado en la Tabla 3. Preferentemente, un anti anticuerpo monoclonal anti IL-17 comprende un polipéptido de LCVR con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 178-243. Un anticuerpo puede comprender un polipéptido

de región variable de la cadena pesada ("HCVR") que comprende 3 CDR que están presentes juntas en un Fab enumerado a continuación en la Tabla 2 y que están presentes en el anticuerpo de la invención en la misma posición de CDR que en el Fab enumerado en la Tabla 2. Preferentemente, un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención comprende un polipéptido de HCVR con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 56-121. Un anticuerpo anti IL-17 puede comprender un polipéptido de LCVR que comprende 3 CDR que están presentes juntas en un Fab enumerado en la Tabla 3 y que están presentes en el anticuerpo de la invención en la misma posición de CDR que en el Fab enumerado en la Tabla 3, y comprende adicionalmente un polipéptido de HCVR que comprende 3 CDR que están presentes juntas en un Fab enumerado en la Tabla 2 y que están presentes en el anticuerpo de la invención en la misma posición de CDR que en el Fab enumerado en la Tabla 2. Preferentemente, las 6 CDR de un anticuerpo de la invención, o fragmento funcional del mismo, existen juntas en un Fab enumerado a continuación en la Tabla 1 y están presentes en el anticuerpo de la invención en la misma posición de CDR que en el Fab enumerado en la Tabla 1. Un anti anticuerpo anti IL-17 puede comprender (i) un polipéptido de LCVR con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 178-243 y (ii) un polipéptido de HCVR con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 56-121. En una realización más preferente, un anticuerpo de la invención comprende un polipéptido de LCVR con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 178-243 comprende adicionalmente el polipéptido de HCVR seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 56-121 que está presente en un Fab enumerado en la Tabla 1, que comprende la LCVR particular presente en el anticuerpo. Un anticuerpo anti IL-17 puede ser uno que puede competir por la unión a IL-17 humana, o una porción de IL-17 humana, con un anticuerpo competidor, en el que el anticuerpo competidor comprende dos polipéptidos con las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 241 y 118. Un anticuerpo anti IL-17 puede comprender 1, 2 o 3 péptidos, preferentemente de 3 péptidos, seleccionados del grupo que consiste en los péptidos con una secuencia como se muestra en (a) las SEQ ID NO: 122-149; (b) las SEQ ID NO: 150-167, y (c) las SEQ ID NO: 168-177 (es decir, un péptido de (a), un péptido de (b) y un péptido de (c), para un anticuerpo que comprende 3 de dichos péptidos). Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 122-149, cuando está presente en un anticuerpo de la invención, está en CDRL1. Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 150-167, cuando está presente en un anticuerpo de la invención, está en CDRL2. Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 150-167, cuando está presente en un anticuerpo está en CDRL3. Una HCVR de un anticuerpo anti IL-17 puede comprender 1, 2 o 3 péptidos, preferentemente de 3 péptidos, seleccionados del grupo que consiste en los péptidos con una secuencia como se muestra en (a) las SEQ ID NO: 11-28; (b) las SEQ ID NO: 29-32, y (c) las SEQ ID NO: 33-55 y 261 (es decir, un péptido de (a), un péptido de (b) y un péptido de (c), para un anticuerpo que comprende 3 de dichos péptidos). Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 11-28, cuando está presente en dicho anticuerpo, está en CDRH1. Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 29-32, cuando está presente en dicho anticuerpo, está en CDRH2. Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 33-55 y 261, cuando está presente en dicho anticuerpo, está en CDRH3. Se desvela adicionalmente un anticuerpo monoclonal anti IL-17 que comprende seis péptidos seleccionados del grupo que consiste en los péptidos con una secuencia como se muestra en (a) las SEQ ID NO: 122-149; (b) las SEQ ID NO: 150-167, (c) las SEQ ID NO: 168-177, (d) las SEQ ID NO: 11-28; (e) las SEQ ID NO: 29-32, y (f) las SEQ ID NO: 33-55 y 261 (es decir, un péptido de cada uno de (a-f)); preferentemente, los seis péptidos coexisten en un Fab enumerado en la Tabla 1 en el presente documento. Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 122-149, cuando está presente en un anticuerpo de la invención, está en CDRL1. Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 150-167, cuando está presente en un anticuerpo de la invención, está en CDRL2. Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 150-167, cuando está presente en un anticuerpo de la invención, está en CDRL3. Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 11-28, cuando está presente en dicho anticuerpo, está en CDRH1. Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 29-32, cuando está presente en dicho anticuerpo, está en CDRH2. Un péptido con la secuencia mostrada en las SEQ ID NO: 33-55 y 261, cuando está presente en dicho anticuerpo, está en CDRH3. Se desvela adicionalmente un anticuerpo monoclonal anti IL-17 que comprende los seis péptidos con las secuencias como se muestra en las SEQ ID NO: 247, 248, 249, 244, 245 y 246. El péptido con la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 247 está en CDRL1. El péptido con la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 248 está en CDRL2. El péptido con la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 249 está en CDRL3. El péptido con la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 244 está en CDRH1. El péptido con la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 245 está en CDRH2. El péptido con la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 246 está en CDRH3.

Un anticuerpo monoclonal anti IL-17 puede comprender o consistir en un anticuerpo intacto (es decir, de longitud completa), un anticuerpo sustancialmente intacto o una porción de unión a antígeno del mismo, por ejemplo, un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂ o un fragmento Fv monocatenario. Además, un anticuerpo de la invención puede marcarse con un marcador detectable, inmovilizarse en una fase sólida y/o conjugarse con un compuesto heterólogo, por ejemplo, una enzima, una toxina o una molécula de polietilenglicol. Se desvela un procedimiento de preparación de un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención, que comprende mantener una célula hospedadora de la invención (es decir, célula hospedadora que se ha transformado, transducido o infectado con un vector (o vectores) de la invención que expresa anticuerpo de la invención) en condiciones apropiadas para la expresión de un anticuerpo monoclonal de la invención, mediante lo cual se expresa tal anticuerpo. El procedimiento puede comprender adicionalmente la etapa de aislar el anticuerpo monoclonal de la invención de la célula o, preferentemente, de los medios de cultivo en los que se cultiva la célula.

Se contemplan usos de diagnóstico para los anticuerpos monoclonales de la invención. En una aplicación de

diagnóstico, la invención proporciona un procedimiento para determinar el nivel de proteína IL-17 en una muestra, que comprende exponer una muestra a analizar a un anticuerpo anti IL-17 de la invención en condiciones de unión y determinar la unión específica del anticuerpo a la muestra. Se puede usar un anticuerpo anti IL-17 de la invención para determinar los niveles de IL-17 en muestras de prueba, comparando los valores de las muestras de prueba con una curva patrón generada mediante la unión de dicho anticuerpo a muestras con cantidades conocidas de IL-17. La invención proporciona adicionalmente un kit que comprende un anticuerpo de la invención y, preferentemente, instrucciones para usar el anticuerpo para detectar la proteína IL-17 en una muestra.

La invención proporciona una composición, preferentemente una composición farmacéutica, que comprende un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención. La composición farmacéutica de la invención puede comprender adicionalmente un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. En dicha composición farmacéutica, el anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención es el único principio activo. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende una población homogénea o sustancialmente homogénea de un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención. La composición para uso terapéutico es fisiológicamente compatible, estéril y puede estar liofilizada, y opcionalmente se suministra con un diluyente apropiado.

La invención proporciona un procedimiento para inhibir al menos una bioactividad de IL-17 en un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz, o cantidad neutralizante de IL-17, de un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención a dicho animal. La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mejorado, neutralizando o antagonizando una bioactividad de IL-17, por ejemplo, la inhibición de la transducción de señales resultante de la unión de IL-17 a su receptor, que comprende administrar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) que necesita tal tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de la cantidad neutralizante de IL-17 de un anticuerpo monoclonal de la invención.

La invención incluye un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención para su uso en la fabricación de un medicamento para la administración a un mamífero, preferentemente un ser humano, para el tratamiento de, por ejemplo, un trastorno autoinmunitario o un trastorno inflamatorio, o un trastorno de proliferación celular. Se desvela adicionalmente un artículo de fabricación que comprende un material de embalaje y un anticuerpo de la invención contenido dentro de dicho material de embalaje, en el que el material de embalaje comprende un prospecto de envase que indica que el anticuerpo neutraliza específicamente una actividad de IL-17 o disminuye el nivel de IL-17 funcional presente en el sistema. Se desvelan adicionalmente moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican un anticuerpo de la invención, o una cadena ligera o una cadena pesada del mismo; un vector (o vectores) que comprende dicho ácido nucleico, opcionalmente unida operativamente a secuencias de control reconocidas por una célula hospedadora transformada con el vector; una célula hospedadora que comprende el vector; un procedimiento de producción de un anticuerpo de la invención que comprende cultivar la célula hospedadora de forma que se exprese el ácido nucleico y, opcionalmente, recuperar el anticuerpo del medio de cultivo de la célula hospedadora.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra el alineamiento de secuencias de aminoácidos de miembros de la familia de proteínas IL-17 humana (IL-17, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E y IL-17F).

La FIG. 2 muestra el alineamiento de secuencias de aminoácidos de IL-17 de ser humano, conejo, rata, mono cinomolgo y especies murinas.

Descripción detallada, de la invención

El ámbito de la invención se define por las reivindicaciones.

Definiciones

La "interleucina 17", también denominada "IL-17" o "IL-17A", es una proteína homodimérica glucosilada de 20-30 kD. El gen de IL-17 humano codifica una proteína de 155 aminoácidos que tiene una secuencia señal de 19 aminoácidos y un segmento maduro de 136 aminoácidos. La IL-17 humana muestra una identidad de secuencia de aminoácidos del 62,5 % y el 58 % con las secuencias de aminoácidos de IL-17 de ratón y rata, respectivamente, como se muestra en la Figura 2. La IL-17 humana muestra una identidad de secuencia de aminoácidos del 97,4 % con IL-17 de mono cinomolgo.

Un anticuerpo de longitud completa tal como existe de forma natural es una molécula de inmunoglobulina compuesta por cuatro cadenas peptídicas, dos cadenas pesadas (H) (aproximadamente 50-70 kDa cuando es de longitud completa) y dos cadenas ligeras (L) (aproximadamente 25 kDa cuando es de longitud completa) interconectadas por enlaces disulfuro. La porción amino terminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100-110 o más aminoácidos, principalmente responsables del reconocimiento del antígeno. La porción carboxilo terminal de cada cadena define una región constante principalmente responsable de la función efectora.

Las cadenas ligeras se clasifican como kappa o lambda y se caracterizan por una región constante particular. Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de la cadena ligera (en el presente documento "LCVR") N-terminal y una región constante de la cadena ligera compuesta de un dominio, CL. Las cadenas pesadas se

clasifican como gamma, mu, alfa, delta o épsilon, y definen el isotipo de un anticuerpo como IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, respectivamente, y varios de estos se puede dividir adicionalmente en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ y IgA₂. Cada tipo de cadena pesada se caracteriza por una región constante particular. Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de la cadena pesada (en el presente documento "HCVR") N terminal y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está compuesta por tres dominios (CH1, CH2 y CH3) para IgG, IgD y IgA; y 4 dominios (CH1, CH2, CH3 y CH4) para IgM e IgE.

Las regiones HCVR y LCVR se pueden subdividir adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad ("las CDR"), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco conservadas ("FR"). Cada HCVR y LCVR está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Para los anticuerpos de longitud completa de la invención, las cadenas ligeras comprenden preferentemente, corriente abajo de FR4, un polipéptido con la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 277. Para los anticuerpos de longitud completa de la invención, las cadenas pesadas comprenden preferentemente, corriente abajo de FR4, un polipéptido con la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 278. En el presente documento, las 3 CDR de la cadena pesada se denominan "CDRH1, CDRH2 y CDRH3" y las 3 CDR de la cadena ligera se denominan "CDRL1, CDRL2 y CDRL3". Las CDR contienen la mayoría de los restos que forman interacciones específicas con el antígeno. La numeración y posicionamiento de los restos de aminoácido de CDR dentro de las regiones HCVR y LCVR están en conformidad con la convención de numeración de Kabat bien conocida.

El término "anticuerpo", en referencia a un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención (o simplemente "anticuerpo de la invención"), como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo monoclonal. Un "anticuerpo monoclonal" como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo de roedor, preferentemente un anticuerpo murino, a un anticuerpo quimérico, a un anticuerpo humanizado o a un anticuerpo completamente humano, a menos que se indique otra cosa en el presente documento. Los anticuerpos monoclonales de la invención se pueden producir usando, por ejemplo, técnicas de hibridomas bien conocidas en la técnica, así como tecnologías recombinantes, tecnologías de expresión en fagos, tecnologías sintéticas o recombinantes, o combinaciones de tales tecnologías conocidas en la técnica. La expresión "anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, no se limita a anticuerpos producidos a través de la tecnología de hibridoma. "Anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo que procede de una única copia o clon, incluyendo, por ejemplo, un clon eucariota, procarriota o de fago y no al procedimiento mediante el cual se produce. Un "anticuerpo monoclonal" puede ser un anticuerpo intacto (que comprende una región Fc completa o de longitud completa), un anticuerpo sustancialmente intacto, o una porción o fragmento de un anticuerpo que comprende una porción de unión a antígeno, por ejemplo, un fragmento Fab, fragmento Fab' o fragmento F(ab')₂ de un anticuerpo murino, o de un anticuerpo quimérico, humanizado o humano. El fragmento "Fab" contiene un dominio variable y uno constante de la cadena ligera y un dominio variable y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. Los fragmentos de anticuerpo "F(ab')₂" comprenden una pareja de fragmentos Fab que generalmente están unidos covalentemente entre ellos cerca de sus extremos carboxilo, mediante cisteínas de la bisagra. También son conocidos en la técnica otros acoplamientos químicos de fragmentos de anticuerpo.

La región variable de cada pareja de cadenas ligera-pesada forma un sitio de unión a antígeno del anticuerpo. Por lo tanto, un anticuerpo IgG intacto tiene dos sitios de unión. Excepto en los anticuerpos bifuncionales o biespecíficos, los dos sitios de unión a antígeno del anticuerpo son los mismos. Como se usa en el presente documento, la "porción de unión a antígeno" o "región de unión a antígeno", o "dominio de unión a antígeno", se refiere indistintamente a la porción de una molécula de anticuerpo que contiene los restos de aminoácido que interactúan con un antígeno y confieren al anticuerpo su especificidad y afinidad para el antígeno. Esta porción de anticuerpo incluye los restos de aminoácidos del "armazón" necesarios para mantener la conformación apropiada de los restos de unión a antígeno. Preferentemente, las CDR de la región de unión a antígeno de los anticuerpos de la invención son total o sustancialmente de origen murino, opcionalmente con determinados restos de aminoácido modificados, por ejemplo, sustituidos por un resto de aminoácido distinto, (véanse, por ejemplo, las Tablas 2 y 3) para optimizar una propiedad particular del anticuerpo, por ejemplo, K_D, k_{off}, CI₅₀. Preferentemente, las regiones marco conservadas de los anticuerpos de la invención son de origen humano o de origen sustancialmente humano (al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de origen humano. Las regiones marco conservadas preferentes de los anticuerpos de la invención tienen las siguientes secuencias: Las SEQ ID NO: 262 (HCVR FR1), 263 (HCVR FR2), 264 (HCVR FR3), 265 (HCVR FR4), 266 (LCVR FR1), 267 (LCVR FR2), 268 (LCVR FR3), 269 (LCVR FR4) y siguen la numeración de Kabat. En otras realizaciones, la región de unión a antígeno de un anticuerpo para IL-17 de la invención puede proceder de otra especie no humana, incluyendo, pero sin limitación, conejo, rata o hámster. Como alternativa, la región de unión al antígeno puede proceder de una secuencia humana.

Además, un "anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, puede ser un fragmento Fv monocatenario que puede producirse uniendo el ADN que codifica una LCVR y el ADN que codifica una HCVR con una secuencia enlazadora. (Véase, Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, Nueva York, pág. 269-315, 1994). Se entiende que independientemente de si se especifican los fragmentos, el término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, incluye tales fragmentos así como formas monocatenarias. Siempre que la proteína conserve la capacidad de unirse de forma específica o preferencial a su diana prevista (es decir, epítipo o antígeno), está incluida dentro del término "anticuerpo". Los anticuerpos pueden o no estar glucosilados y aún estar dentro de los límites de la invención.

Una población de "anticuerpos monoclonales" se refiere a una población de anticuerpos homogénea o sustancialmente homogénea (es decir, al menos aproximadamente el 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, más preferentemente, al menos aproximadamente el 97 % o 98 %, o muy preferentemente al menos el 99 % de los anticuerpos en la población competirían en un ensayo ELISA por el mismo antígeno o epítipo, o más preferentemente los anticuerpos son idénticos en secuencia de aminoácidos. Los anticuerpos pueden o no estar glucosilados y aún estar dentro de los límites de la invención. Los anticuerpos monoclonales pueden ser homogéneos si tienen una secuencia de aminoácidos idéntica, aunque pueden diferir en una modificación postraduccional, por ejemplo, en el patrón de glucosilación.

Un anticuerpo "variante", se refiere en el presente documento a una molécula que difiere en la secuencia de aminoácidos de una secuencia de aminoácidos de anticuerpo "parental" en virtud de la adición, delección y/o sustitución de uno o más restos de aminoácido de la secuencia del anticuerpo parental. En una realización preferente, la variante de anticuerpo comprende al menos una adición, delección y/o sustitución de aminoácido (por ejemplo, de una a aproximadamente diez, y preferentemente 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8), en las regiones CDR del anticuerpo parental. La identidad u homología con respecto a la secuencia de anticuerpo variante se define en el presente documento como el porcentaje de restos de aminoácido en la secuencia de anticuerpo variante que son idénticos a los restos del anticuerpo parental, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si fuera necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad de secuencia. El anticuerpo variante conserva la capacidad de unirse al antígeno, o preferentemente, al epítipo, al cual el anticuerpo parental se une y preferentemente tiene al menos una propiedad o bioactividad que es superior a la del anticuerpo parental. Por ejemplo, el anticuerpo variante preferentemente tiene una afinidad de unión más fuerte, una constante de disociación más lenta, menor CI_{50} o una mayor capacidad de inhibir la bioactividad de un antígeno, que el anticuerpo original. Un anticuerpo variante de particular interés en el presente documento es uno que presenta una potenciación de al menos aproximadamente 2 veces, preferentemente al menos aproximadamente 5 veces, 10 veces o 20 veces de una propiedad o bioactividad, cuando se compara con el anticuerpo parental.

El anticuerpo "parental" en el presente documento es uno que está codificado por una secuencia de aminoácidos usada para la preparación de un anticuerpo variante. El anticuerpo parental puede tener una secuencia marco conservada de origen murino, pero preferentemente la secuencia marco conservada es total o sustancialmente de origen humano. El anticuerpo parental puede ser un anticuerpo murino, quimérico, humanizados o humano.

La expresión "se une específicamente" como se usa en el presente documento se refiere a la situación en la cual un miembro de una pareja de unión específica no se une de forma significativa a moléculas que no sean su compañero (o compañeros) de unión específico. La expresión también es aplicable cuando, por ejemplo, un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo de la invención es específico para un epítipo particular que es portado por varios antígenos, en cuyo caso el anticuerpo específico que porta el dominio de unión a antígeno tendrá la capacidad de unirse a los diversos antígenos que portan el epítipo. Por consiguiente, un anticuerpo monoclonal de la invención se une de forma específica a IL-17 humana (es decir, IL-17A), aunque no se une de forma específica a IL-17B humana, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F. Además, un anticuerpo monoclonal de la invención se une específicamente a IL-17 humana y IL-17 de mono cinomolgo, pero no se une específicamente IL-17 de rata o IL-17 murina. Además, un anticuerpo monoclonal de la invención se une específicamente a un epítipo de IL-17 humana no lineal o conformacional que comprende los aminoácidos DGNDYH, pero no se une a un epítipo de IL-17 humana que no comprende los aminoácidos DGNDYH.

La expresión "se une preferentemente", como se usa en el presente documento, se refiere a la situación en la que un anticuerpo se une a un antígeno específico al menos aproximadamente el 20% más, preferentemente al menos aproximadamente el 50 %, 2 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces más de lo que se une a un antígeno distinto medido por una técnica disponible en la técnica, por ejemplo, ELISA de competición o medición del K_D con un ensayo BIACORE o KINEXA. Un anticuerpo puede unirse preferentemente a un epítipo dentro de un antígeno por sobre un epítipo distinto dentro del mismo antígeno. Por consiguiente, un anticuerpo de la invención se une preferentemente a IL-17 humana por sobre IL-17 de conejo.

El término "epítipo" se refiere a la porción de una molécula que tiene la capacidad de ser reconocida por y de unirse a un anticuerpo, en una o más de las regiones de unión a antígeno del anticuerpo. A menudo los epítipos consisten en una agrupación superficial activa desde un punto de vista químico de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcares, y tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Por "epítipo inhibidor" y/o "epítipo neutralizante" se entiende un epítipo, que cuando se encuentra en el contexto de la molécula antigénica intacta y cuando está unido a un anticuerpo específico para el epítipo, da como resultado la pérdida o disminución de una actividad biológica de la molécula *in vivo* o *in vitro*, o en un organismo que contiene la molécula.

El término "epítipo", como se usa en el presente documento, se refiere adicionalmente a una porción de un polipéptido que tiene actividad antigénica y/o inmunogénica en un animal, preferentemente un mamífero, por ejemplo, un ratón o un ser humano. La expresión "epítipo antigénico", como se usa en el presente documento, se define como una porción de un polipéptido al que se puede unir específicamente un anticuerpo, determinado por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica, por ejemplo, mediante inmunoensayos convencionales. Los epítipos antigénicos no necesitan necesariamente ser inmunogénicos, pero pueden ser inmunogénicos. Un "epítipo

inmunogénico", como se usa en el presente documento, se define como una porción de un polipéptido que provoca una respuesta de anticuerpos en un animal, determinado por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Un "epítipo no lineal" o "epítipo conformacional" comprende polipéptidos (o aminoácidos) no contiguos dentro de la proteína antigénica a la que se une un anticuerpo específico para el epítipo.

5 Las frases "propiedad biológica" o "característica biológica", o los términos "actividad" o "bioactividad", en referencia a un anticuerpo de la presente invención, se usan indistintamente en el presente documento e incluyen, aunque sin limitación, la afinidad y especificidad del epítipo/antígeno, la capacidad de neutralizar o antagonizar una actividad de IL-17 *in vivo* o *in vitro*, la CI_{50} , la estabilidad *in vivo* del anticuerpo y las propiedades inmunogénicas del anticuerpo. Otras propiedades o características biológicas identificables de un anticuerpo reconocidas en la técnica incluyen, por ejemplo, la reactividad cruzada, (es decir, con homólogos no humanos del péptido diana o con otras proteínas o tejidos, en general), y la capacidad de conservar altos niveles de expresión de proteína en células de mamíferos. Se pueden observar las propiedades o características mencionadas anteriormente, medidas o evaluadas utilizando técnicas reconocidas en la técnica que incluyen, pero sin limitación, ELISA, ELISA competitivo, análisis por resonancia de plasmón superficial BIACORE o KINEXA, ensayos de neutralización *in vitro* o *in vivo* sin limitación, unión a receptor, producción y/o secreción de citocinas o factores de crecimiento, transducción de señales e inmunohistoquímica con cortes de tejidos de distintas fuentes, incluyendo de humano, primate, o cualquier otra fuente.

El término "inhibir" o "neutralizar", como se usa en el presente documento con respecto a una actividad de un anticuerpo de la invención, significa la capacidad de antagonizar, prohibir, prevenir, restringir, ralentizar, alterar, eliminar, detener o invertir sustancialmente, por ejemplo, la evolución o gravedad de lo que se está inhibiendo, incluyendo, pero sin limitación, una actividad biológica (por ejemplo, una actividad de IL-17) o propiedad, una enfermedad o afección. La inhibición o neutralización de una actividad de IL-17 que es el resultado de la unión de un anticuerpo de la invención a IL-17, es preferentemente al menos aproximadamente del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95% o mayor.

El término "aislado" cuando se usa en relación con un ácido nucleico o proteína (por ejemplo, un anticuerpo), se refiere a una proteína o molécula de ácido nucleico que se identifica, y separa de al menos un contaminante con el que está asociado normalmente en su fuente natural. Preferentemente, un "anticuerpo aislado" es un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen distintas especificidades antigénicas (por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden un anticuerpo aislado que se une a IL-17 de forma específica y está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen de forma específica a antígenos que no son IL-17).

Las expresiones "numeración de Kabat" y "etiquetado de Kabat" se usan indistintamente en el presente documento. Estas expresiones, que son reconocidas en la técnica, se refieren a un sistema de numeración de restos de aminoácidos que son más variables (es decir, hipervariables) que otros restos de aminoácidos en las regiones variables de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo (Kabat, y col., Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971); Kabat, y col., Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, publicación NIH n.º 91-3242 (1991)).

Un polinucleótido está "unido operativamente" a otro polinucleótido cuando se coloca en una relación funcional con el otro polinucleótido. Por ejemplo, un promotor o potenciador está operativamente unido a una secuencia codificante si afecta la transcripción de la secuencia. Un péptido está "unido operativamente" a otro péptido cuando los polinucleótidos que los codifican están unidos operativamente, preferentemente están en la misma fase de lectura abierta.

Los términos "individuo," "sujeto," y "paciente" usados indistintamente en el presente documento, se refieren a un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, animales murinos, simios, seres humanos, animales mamíferos de granja, animales mamíferos para el deporte y mamíferos que son mascotas; preferentemente, los términos se refieren a seres humanos. En una determinada realización, el sujeto, preferentemente un mamífero, preferentemente un ser humano, se caracteriza adicionalmente con una enfermedad o trastorno, o afección, que se beneficiaría de una bioactividad disminuida de IL-17.

El término "vector" incluye una molécula de ácido nucleico que tiene la capacidad de transportar otro ácido nucleico al que se lo ha unido, incluyendo, pero sin limitación, plásmidos y vectores víricos. Determinados vectores tienen capacidad de replicación autónoma en una célula hospedadora en la que se introducen, mientras que otros vectores pueden integrarse en el genoma de una célula hospedadora tras la introducción en la célula hospedadora, y por lo tanto, se replican junto con el genoma del huésped. Además, determinados vectores tienen la capacidad de dirigir la expresión de genes a los cuales está unidos operativamente. Dichos vectores se denominan en el presente documento "vectores de expresión recombinante" (o simplemente "vectores de expresión") y los vectores ejemplares son bien conocidos en la técnica.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "célula", "célula hospedadora", "línea celular", y "cultivo celular" se usan indistintamente e incluyen una célula individual o cultivo celular que es un receptor de cualquier polinucleótido aislado de la invención o cualquier vector (o vectores) recombinante que comprende una secuencia

que codifica una HCVR, una LCVR o un anticuerpo monoclonal de la invención. Las células hospedadoras incluyen la progenie de una única célula hospedadora, y la progenie puede no ser de forma necesaria completamente idéntica (en morfología o en el complemento del ADN total) a la célula parental original, debido a una mutación y/o cambio natural, accidental o deliberado. Una célula hospedadora incluye células transformadas, transducidas o infectadas con un vector recombinante, o un polinucleótido que expresa un anticuerpo monoclonal de la invención, o una cadena ligera o cadena pesada del mismo. Una célula hospedadora que comprende un vector recombinante de la invención, ya sea incorporado de forma estable al cromosoma del hospedador o no, también se puede denominar "célula hospedadora recombinante". Las células hospedadoras preferentes para su uso en la invención son células CHO (por ejemplo, ATCC CRL-9096), células NS0, células SP2/0, células COS (ATCC, por ejemplo, CRL-1650, CRL-1651) y HeLa (ATCC CCL-2). Las células hospedadoras adicionales para su uso en la invención incluyen células vegetales, células de levadura, otras células de mamífero y células procariontas.

Caracterización de anticuerpos

La presente invención se refiere a anticuerpos monoclonales aislados que se unen específicamente a IL-17 humana (es decir, IL-17A) con alta afinidad. El anticuerpo de la invención se define por las reivindicaciones. Los anticuerpos de la invención son preferentemente anticuerpos quiméricos, humanizados o humanos, o porciones de unión a antígeno de los mismos. Además, los anticuerpos de la invención neutralizan o antagonizan al menos una actividad biológica de IL-17 *in vivo* y/o *in vitro*. La unión específica de un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención (incluyendo porciones de unión a antígeno del mismo) a IL-17 permite que dicho anticuerpo se use como un producto terapéutico para enfermedades y trastornos asociados con IL-17, es decir, afecciones, enfermedades o trastornos que se benefician de la inhibición de una actividad biológica de IL-17.

El epítipo antigénico de IL-17 al que se unen los anticuerpos de la invención es un epítipo no lineal que comprende los aminoácidos ADGNVDYHMN (SEQ ID NO: 266), más preferentemente los aminoácidos DGNVDYH (SEQ ID NO: 267) de IL-17 humana. Los anticuerpos que se unen a dicho epítipo, se unen de forma específica y preferentemente a IL-17 humana e IL-17 de mono cinomolgo, en comparación con su unión a IL-17 murina o IL-17 de rata. Los anticuerpos monoclonales de la invención se unen a la IL-17 humana al menos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 veces más (por ejemplo, mayor afinidad o mayor especificidad) que con lo que se unen a IL-17 murina o IL-17 de rata; más preferentemente, al menos 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 o 600 veces más que con lo que se unen IL-17 murina o IL-17 de rata, incluso más preferentemente no se unen a IL-17 murina o IL-17 de rata a niveles mayores que los niveles de fondo determinados, por ejemplo, mediante ensayo ELISA, ensayo de ELISA de competición o por los valores de K_D en un ensayo BIACORE o KINEXA.

En una realización preferente, la invención proporciona un anticuerpo monoclonal anti IL-17 que posee una fuerte afinidad de unión por IL-17 humana, es decir, se une a IL-17 humana, o una porción de la misma que comprende DGNVDYH (SEQ ID NO: 267) [es decir, el anticuerpo se pone en contacto con el polipéptido DGNVDYH], con una afinidad de unión (K_D) para IL-17 humana menor de aproximadamente 7 pM, 6,5 pM o 6 pM, preferentemente de menos de aproximadamente 5,5 pM, 5 pM o 4,5 pM, y muy preferentemente menor de aproximadamente 4 pM. Como alternativa, los anticuerpos de la invención se caracterizan por una K_D para IL-17 humana de no más de aproximadamente 7 pM, 6,5 pM o 6 pM, preferentemente de no más de aproximadamente 5,5 pM, 5 pM o 4,5 pM, y muy preferentemente de no más de aproximadamente 4 pM. Las afinidades de los anticuerpos se pueden determinar como se describe en los ejemplos a continuación, u con otros procedimientos disponibles en la técnica. Preferentemente, los anticuerpos anti IL-17 de la invención que poseen una fuerte afinidad de unión como se describe anteriormente también se unen a un epítipo de IL-17 humana no lineal que comprende los aminoácidos ADGNVDYHMN (SEQ ID NO: 266), más preferentemente los aminoácidos DGNVDYH (SEQ ID NO: 267), en el que el anticuerpo se pone en contacto con el polipéptido DGNVDYH.

En una realización, los anticuerpos de la invención tienen una constante de disociación (k_{off}) para IL-17 humana menor de 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} o $2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. En una realización preferente, los anticuerpos de la invención caracterizados por poseer una fuerte afinidad de unión para IL-17 humana como se describe anteriormente (K_D de menos de aproximadamente 7 pM o 6 pM, preferentemente menos de aproximadamente 5 pM o 4,5 pM, y muy preferentemente menos de aproximadamente 4 pM) también tienen una constante de disociación (k_{off}) para IL-17 humana de menos de 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} o $2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, e incluso más preferentemente también se unen a un epítipo de IL-17 humana no lineal que comprende los aminoácidos ADGNVDYHMN (SEQ ID NO: 266), más preferentemente los aminoácidos DGNVDYH (SEQ ID NO: 267) de IL-17 humana.

En otra realización, los anticuerpos de la invención tiene una IC_{50} de menos de 1 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 650 pM, 600 pM, 560 pM, 550 pM o 500 pM en, por ejemplo, un ensayo indicador de IL-8 *in vitro*, o menos de aproximadamente 560 pM en un ensayo indicador de $GRO\alpha$ (véase el Ejemplo 6). En una realización preferente, los anticuerpos de la invención se caracterizan por poseer una fuerte afinidad de unión para IL-17 humana como se describe anteriormente (K_D de menos de aproximadamente 7 pM o 6 pM, preferentemente menos de aproximadamente 5 pM o 4,5 pM, y muy preferentemente menos de aproximadamente 4 pM) y también tienen una IC_{50} de menos de 1 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 650 pM, 600 pM, 560 pM, 550 pM o 500 pM en, por ejemplo, un ensayo indicador de IL-8 *in vitro* o menos de aproximadamente 560 pM en un ensayo informador de $GRO\alpha$, e incluso más preferentemente también tienen una constante de disociación (k_{off}) para IL-17 humana de menos de 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} o $2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, e incluso más preferentemente también se unen a un epítipo de IL-17 humana no lineal

que comprende los aminoácidos DGNVDYH (SEQ ID NO: 267) de IL-17 humana, en el que el anticuerpo se pone en contacto con el polipéptido DGNVDYH.

La realización más preferente de la invención es un anticuerpo anti IL-17 que comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO: 279 y una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO: 280. Preferentemente, este anticuerpo comprende dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas. Preferentemente, la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera como se muestra en SEQ ID NO: 279 está codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 281 (incluyendo la secuencia señal) o la SEQ ID NO: 283 (sin la secuencia señal). Preferentemente, la cadena pasada con la secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 280 está codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 282 (incluyendo la secuencia señal) o la SEQ ID NO: 284 (sin la secuencia señal).

Los anticuerpos monoclonales ("los Acm") pueden fabricarse usando el procedimiento de hibridoma ampliamente conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Kohler y col., Nature, 256:495, 1975) o pueden fabricarse mediante procedimientos de ADN recombinante (por ejemplo, como en la Patente de Estados Unidos N° 4.816.567). Generalmente, un hibridoma puede producirse fusionando una línea celular inmortal adecuada (por ejemplo, una línea celular de mieloma, tal como SP2/0) con células productoras de anticuerpos del animal inmunizado. La célula productora de anticuerpos, preferentemente las del bazo o de ganglios linfáticos, se obtienen de animales inmunizados con el antígeno de interés. Las células fusionadas (hibridomas) pueden aislarse usando condiciones de cultivo selectivas y clonarse mediante dilución limitante. El medio de cultivo en el cual crecen las células de hibridoma se ensaya en cuanto a la producción de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno. Preferentemente, la especificidad de unión de los Acm producidos por las células de hibridoma se determina mediante inmunoprecipitación o mediante un ensayo de unión *in vitro*, tal como radioinmunoensayo o ELISA. Las células que producen anticuerpos con las propiedades de unión deseadas se pueden seleccionar mediante un ensayo adecuado. Son bien conocidos en la técnica los procedimientos de aislamiento y exploración.

Se pueden usar otros procedimientos adecuados para producir o aislar anticuerpos de la invención, que incluyen anticuerpos humanos o artificiales, incluyendo, por ejemplo, procedimientos que seleccionan un anticuerpo recombinante (por ejemplo, un Fv o Fab monocatenario) de una biblioteca, o que se basan en la inmunización de animales transgénicos (por ejemplo, ratones) que tengan la capacidad de producir un repertorio de anticuerpos humanos (véase, por ejemplo, Jakobovits y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551-2555, 1993; Jakobovits y col., Nature, 362:255-258, 1993; patentes de Estados Unidos números 5.545.806 y 5.545.807).

También se desvelan anticuerpos monocatenarios y anticuerpos quiméricos, humanizados o primatizados (injertados con CDR), así como anticuerpos monocatenarios injertados con CDR o quiméricos, y similares, que comprenden porciones procedentes de distintas especies. Las diversas porciones de estos anticuerpos se pueden unir químicamente mediante técnicas convencionales, de forma sintética, o se pueden preparar como una proteína contigua usando técnicas de ingeniería genética. Por ejemplo, pueden expresarse para producir una proteína contigua los ácidos nucleicos que codifican una cadena quimérica o humanizada. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.816.567; patente europea n.º 125.023 B1; la patente de Estados Unidos n.º 4.816.397; patente europea n.º 120.694 B1; documento WO 86/01533; patente europea n.º 194.276 B1; patente de Estados Unidos n.º 5.225.539; la patente europea N.º 239.400 B1 y las patentes de Estados Unidos N.º 5.585.089 y 5.698.762.

Además, también se pueden producir fragmentos funcionales de anticuerpos (es decir, fragmentos de unión a antígeno), que incluyen fragmentos de anticuerpos quiméricos, humanizados, primatizados o monocatenarios. Los fragmentos funcionales preferentes conservan una función de unión a antígeno de un correspondiente anticuerpo de longitud completa. Los fragmentos funcionales particularmente preferentes conservan la capacidad de inhibir una o más funciones o bioactividades características de una IL-17 de mamífero madura, preferentemente IL-17 humana, tal como una actividad de unión, una actividad de señalización y/o la estimulación o inhibición de una respuesta celular. Por ejemplo, en una realización, un fragmento funcional puede inhibir la interacción de IL-17 madura con su receptor y/o puede inhibir una o más funciones mediadas por receptor.

Los fragmentos Fab, Fab' y F(ab')₂ se pueden producir por escisión enzimática o por técnicas recombinantes. Por ejemplo, la escisión de un anticuerpo intacto puede generar fragmentos Fab o F(ab')₂, respectivamente. La digestión de anticuerpos con papaína produce dos fragmentos de unión a antígeno idénticos, llamados fragmentos "Fab", cada uno con un único sitio de unión a antígeno. El fragmento Fab contiene también el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. El tratamiento con pepsina produce un fragmento F(ab')₂ que tiene dos sitios de combinación a antígeno y todavía tiene la capacidad de reticular un antígeno.

"Fv" es el mínimo fragmento de anticuerpo que contiene un sitio de reconocimiento de antígeno y de unión a antígeno completo. Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera en asociación estrecha no covalente. Es en esta configuración que las tres CDR de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión a antígeno sobre la superficie del dímero V_H-V_L. En conjunto, las seis CDR confieren especificidad de unión a antígeno al anticuerpo. Para superar la tendencia de los dominios HCVR y LCVR no unidos covalentemente en el Fv a disociarse cuando se coexpresan en una célula

hospedadora, se puede construir un fragmento Fv monocatenario (scFv) en que un polipéptido flexible y suficientemente largo une el extremo C del HCVR al extremo N del LCVR o el extremo C del LCVR al extremo N del HCVR. Un enlazador usado comúnmente es un péptido de 15 restos (Gly₄Ser)₃. Para una revisión de los sFv, véase Pluckthun en *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269-315 (1994). Además, los anticuerpos se pueden producir en una diversidad de formas truncadas, usando genes de anticuerpos en los cuales se han introducido uno o más codones de detención corriente arriba del sitio de detención natural. Por ejemplo, puede diseñarse un gen quimérico que codifica una porción de la cadena pesada de F(ab')₂ para incluir secuencias de ADN que codifican el dominio CH₁ y la región bisagra de la cadena pesada.

La selección de fragmentos de anticuerpos a partir de bibliotecas que usan tecnologías de enriquecimiento, tales como la presentación en fagos (Matthews DJ y Wells JA. *Science*. 260:1113-7, 1993), la presentación en ribosomas (Hanes, y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 95:14130-5, 1998), la presentación en bacterias (Samuelson P., y col., *Journal of Biotechnology*. 96:129-54, 2002) o la presentación en levaduras (Kieckhefer M.C., y col., *Protein Engineering*, 10:1303-10, 1997) han demostrado ser alternativas satisfactorias a la tecnología de hibridoma clásica (Review: Little M. y col., *Immunology Today*, 21:364-70, 2000).

Anticuerpos variantes

Puede ser un anticuerpo parental un anticuerpo monoclonal murino o un anticuerpo humano (producido, por ejemplo, en un ratón transgénico) generado frente a IL-17. Un anticuerpo parental puede modificarse adicionalmente para crear una forma quimérica o humanizada del anticuerpo, u otra forma variante del anticuerpo, usando procedimientos disponibles en la técnica, por ejemplo, mutagénesis por PCR. Dichos anticuerpos quiméricos, humanizados o de otra forma variantes, pueden servir como anticuerpos parentales para una variación o mutagénesis adicional. Los anticuerpos parentales de la invención pueden mutagenizarse, por ejemplo, dentro del dominio (o dominios) CDR (véanse, por ejemplo, las Tablas 2 y 3) para crear anticuerpos variantes que pueden explorarse en cuanto a la presencia de una propiedad de interés, por ejemplo, la afinidad de unión (menor K_D), la CI₅₀, especificidad, la unión preferencial, etc. Preferentemente, la propiedad de interés en el anticuerpo variante es una mejora con respecto a esa propiedad en el anticuerpo parental. Es preferente un anticuerpo variante de sustitución de aminoácidos, y tiene al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 restos de aminoácido eliminados de la molécula de anticuerpo parental y un resto distinto insertado en su lugar. El sitio de mayor interés para la mutagénesis de sustitución es una o más regiones de CDR, pero se contemplan también modificaciones de la FR. Son preferentes las sustituciones conservativas de aminoácidos; aunque, para cambios más substanciales, pueden introducirse cambios de aminoácidos no conservativos y los anticuerpos resultantes explorarse en cuanto a la propiedad de interés.

Una manera conveniente de generar variantes de sustitución de un anticuerpo parental es la maduración por afinidad utilizando presentación en fagos. En resumen, se muta una molécula de polinucleótido que codifica un anticuerpo parental, dentro de una o más regiones CDR, para generar todas las posibles sustituciones de aminoácidos en cada resto de aminoácido en que se desea una sustitución. Las variantes de anticuerpos así generadas se presentan de forma monovalente a partir de partículas de fagos filamentosos como fusiones con el producto del gen III de M13 empaquetadas dentro de cada partícula. Los anticuerpos variantes presentados en fagos se exploran después en cuanto a su actividad biológica (por ejemplo, afinidad de unión, especificidad, CI₅₀). Para identificar los sitios candidatos de la región CDR para la modificación, se pueden realizar mutágenos por alanina para identificar restos de la región CDR que contribuyen significativamente a la unión al antígeno.

Como alternativa o de manera adicional, puede ser beneficioso analizar una estructura cristalina del complejo antígeno-anticuerpo para identificar puntos de contacto entre el anticuerpo e IL-17. Dichos restos de contacto y restos adyacentes son candidatos para la sustitución de acuerdo con las técnicas elaboradas en el presente documento o conocidas en la técnica. Como alternativa o de manera adicional, se puede realizar mutagénesis aleatoria o mutagénesis puntual en una o más moléculas de polinucleótidos que codifican al menos una CDR. La mutagénesis puede realizarse en una o más posiciones, cuando la CDR está unida operativamente a la región marco conservada dentro de la región variable o cuando la CDR es independiente de otra secuencia de región variable y después la CDR modificada se devuelve a la región variable usando tecnología de ADN recombinante. Una vez que se generan tales anticuerpos variantes, el panel de variantes se somete a la exploración de una propiedad o actividad de interés, y se pueden seleccionar anticuerpos con propiedades superiores en uno o más ensayos relevantes para un desarrollo adicional.

Puede sustituirse cualquier resto de cisteína no implicado en el mantenimiento de la conformación apropiada de un anticuerpo anti IL-17 de la invención, generalmente con serina, para mejorar la estabilidad oxidativa de la molécula e impedir la reticulación aberrante. Por el contrario, se puede añadir un enlace (o enlaces) de cisteína al anticuerpo para mejorar su estabilidad (en particular, cuando el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, tal como un fragmento Fv).

Otro tipo de variante de aminoácidos del anticuerpo modifica el patrón de glucosilación original del anticuerpo. Por modificación se entiende la delección de una o más fracciones de hidrato de carbono encontradas en el anticuerpo y/o la adición de uno o más sitios de glucosilación que no están presentes en el anticuerpo parental. La glucosilación

de anticuerpos es normalmente una unión a N o a O. Unión a N se refiere a la unión de la fracción de hidrato de carbono a la cadena lateral de un resto de asparragina. Las secuencias tripeptídica asparragina-X-serina y asparragina-X-treonina, donde X es cualquier aminoácido excepto prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática de la fracción de hidrato de carbono a la cadena lateral de asparragina. Por lo tanto, la presencia de cualquiera de estas secuencias tripeptídicas en un polipéptido crea un posible sitio de glucosilación. Glucosilación unida a O se refiere a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa o xilosa a un hidroxiaminoácido, más comúnmente serina o treonina, aunque también pueden usarse 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina.

La adición de sitios de glucosilación al anticuerpo se lleva a cabo convenientemente modificando la secuencia de aminoácidos de tal forma que contenga una o más de las secuencias tripeptídicas descritas anteriormente (para sitios de glucosilación unida a N). La modificación puede realizarse también mediante la adición de, o sustitución por, uno o más restos de serina o treonina a la secuencia del anticuerpo original (para sitios de glucosilación unidos a O).

Secuencia

Un anticuerpo monoclonal puede comprender una LCVR que comprende un péptido con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 178-243 y/o una HCVR que comprende un péptido con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 56-121. En una realización preferente, un anticuerpo comprende una LCVR que comprende un péptido con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 178-243 y comprende adicionalmente una HCVR que comprende un péptido con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 56-121, en el que las HCVR y la LCVR presentes en un anticuerpo existen juntas en un Fab enumerado en la Tabla 1. Por ejemplo, un anticuerpo que comprende un polipéptido de LCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 178, preferentemente comprende adicionalmente un polipéptido de HCVR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 56, 60, 68-93 y 95. Además, un anticuerpo de la invención que comprende un polipéptido de LCVR con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 241, preferentemente comprende adicionalmente un polipéptido de HCVR que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 118 y 106. El experto en la materia apreciará que los anticuerpos de la invención no se limitan a las secuencias específicas de la HCVR y la LCVR que se enumeran en la Tabla 1 en el presente documento, sino que también incluyen variantes de estas secuencias que, cuando están presentes en un anticuerpo anti IL-17, conservan o mejoran la capacidad de unión al antígeno y al menos otra propiedad funcional del anticuerpo parental, por ejemplo, la especificidad de epitopo, la capacidad de competir con el anticuerpo parental por la unión a IL-17, los valores de CI_{50} y/o los valores K_D o k_{off} para la unión a IL-17 humana.

Además, un anticuerpo monoclonal es uno que se inhibe competitivamente la unión a IL-17 humana (o una porción de la misma que comprende DGNVDYH) mediante un anticuerpo monoclonal competidor, en el que el anticuerpo monoclonal competidor comprende dos polipéptidos con las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 241 (LCVR) y 118 (HCVR). Dicha inhibición competitiva entre anticuerpos puede medirse mediante ensayos de la técnica, por ejemplo, un ensayo ELISA de competición.

Preferentemente, un anticuerpo de la invención que compite con el anticuerpo competidor definido anteriormente se caracteriza adicionalmente por unirse específicamente a IL-17 humana, pero no unirse a IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E o IL-17F humanas. De forma adicional, el anticuerpo se caracteriza adicionalmente por unirse específicamente a IL-17 humana y a IL-17 de mono cinomolgo, pero no se une a IL-17 de rata o IL-17 ratón a niveles mayores que el fondo.

Más preferentemente, un anticuerpo de la invención que compite por la unión a IL-17 humana con un anticuerpo competidor que comprende las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 241 y 118, se caracteriza adicionalmente por la unión a un epitopo no lineal de IL-17 humana que comprende los aminoácidos DGNVDYH (SEQ ID NO: 276). Incluso más preferentemente, un anticuerpo de la invención que compite por la unión a IL-17 humana con un anticuerpo competidor que comprende las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 241 y 118 se caracteriza adicionalmente por tener una K_D para IL-17 humana de menos de aproximadamente 7 pM, 6,5 pM o 6 pM, preferentemente de menos de aproximadamente 5,5 pM, 5 pM o 4,5 pM, y muy preferentemente de menos de aproximadamente 4 pM y/o se caracteriza por una CI_{50} , preferentemente en un ensayo informador de IL-8 *in vitro*, que es menor a 700 pM, 650 pM, 600 pM, 560 pM, 550 pM o 500 pM, o por una CI_{50} en un ensayo informador de GRO α *in vitro* de menos de aproximadamente 560 pM, y/o tiene una constante de disociación (k_{off}) para IL-17 humana de menos de 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} o 2×10^{-5} s $^{-1}$.

En una realización, un anticuerpo anti IL-17 de la invención tiene una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera, en la que la región variable de la cadena pesada comprende regiones CDR con las siguientes secuencias de aminoácidos: CDRH1 (SEQ ID NO: 244), CDRH2 (SEQ ID NO: 245) y CDRH3 (SEQ ID NO: 246); y/o en la que la región variable de la cadena ligera comprende regiones CDR con las siguientes secuencias de aminoácidos: CDRL1 (SEQ ID NO: 247), CDRL2 (SEQ ID NO: 248) y CDRL3 (SEQ ID NO: 249). Preferentemente, las seis CDR de un anticuerpo de la invención existen juntas como en un Fab enumerado en la Tabla 1 en el presente documento. Incluso más preferentemente, las CDR de la cadena pesada están en el contexto de las siguientes secuencias de armazón: una FR1 con la SEQ ID NO: 262, una FR2 con la SEQ ID NO: 263, una FR3 con la SEQ ID NO: 264 y una FR4 con la SEQ ID NO: 265 y las CDR de la cadena ligera están en el contexto

de las siguientes secuencias de armazón: una FR1 con la SEQ ID NO: 266, una FR2 con la SEQ ID NO: 267, una FR3 con la SEQ ID NO: 268 y una FR4 con la SEQ ID NO: 269, en las que el orden desde extremo amino es FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4.

5 Se contempla adicionalmente que un anticuerpo anti IL-17 de la invención comprenda una HCVR que comprende una CDRH1 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11-28 y/o una CDRH2 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 29-32 y/o una CDRH3 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 33-55 y 261. En otra realización, un anticuerpo anti IL-17 de la invención comprende una LCVR que comprende una CDRL1 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 122-149 y/o una CDRL2 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 150-167 y/o una CDRL3 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 168-177. En una realización preferente, un anticuerpo anti IL-17 de la invención comprende una HCVR que comprende una CDRH1 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11-28 y/o una CDRH2 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 29-32 y/o una CDRH3 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 33-55 y 261, y comprende adicionalmente una LCVR que comprende una CDRL1 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 122-149 y/o una CDRL2 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 150-167 y/o una CDRL3 que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 168-177.

20 La composición que comprende una CDR de la invención será en general una secuencia de la cadena pesada o ligera de un anticuerpo o una parte sustancial de la misma, en que la CDR se emplaza en una ubicación coherente con la numeración de Kabat. Las tres regiones CDR para cada cadena, la pesada y la ligera, se proporcionan en una región marco conservada como una secuencia contigua representada por la siguiente fórmula: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. FR1, FR2, FR3 y FR4 de la cadena pesada o ligera se combinan para formar la región marco conservada completa de un anticuerpo cuando se disponen como una secuencia contigua con las CDR en el orden establecido. Preferentemente, las regiones marco conservadas de un anticuerpo de la invención son de origen humano o de origen sustancialmente humano (es decir, mayor de aproximadamente el 80, 82, 85, 87, 90, 92, 95, 97 %).

30 En un anticuerpo humanizado para el uso terapéutico en seres humanos, la secuencia del armazón es preferentemente total o sustancialmente de origen humano. Preferentemente, la región marco conservada de la cadena ligera de un anticuerpo humanizado, humano o quimérico de la invención comprende una FR1 con la SEQ ID NO: 266, una FR2 con la SEQ ID NO: 267, una FR3 con la SEQ ID NO: 268 y una FR4 con la SEQ ID NO: 269. Preferentemente, la región marco conservada de la cadena pesada de un anticuerpo humanizado, humano o quimérico de la invención comprende una FR1 con la SEQ ID NO: 262, una FR2 con la SEQ ID NO: 263, una FR3 con la SEQ ID NO: 264 y una FR4 con la SEQ ID NO: 265. Por ejemplo, una realización preferente de una LCVR del anticuerpo 126 de la invención, como se describe en las Tablas 1, 2 y 3 en el presente documento, comprende (polipéptidos en orden desde el extremo N) una FR1 con la SEQ ID NO: 266, una CDR1 con la SEQ ID NO: 131, una FR2 con la SEQ ID NO: 267, una CDR2 con la SEQ ID NO: 167, una FR3 con la SEQ ID NO: 268, una CDR3 con la SEQ ID NO: 168 y una FR4 con la SEQ ID NO: 269. La secuencia completa de la LCVR, unida operativamente a una región constante kappa humana, es como se muestra en la SEQ ID NO: 274. Además, una realización preferente de la HCVR del anticuerpo 126 de la invención comprende (en orden desde el extremo N) una FR1 con la SEQ ID NO: 262, una CDR1 con la SEQ ID NO: 26, una FR2 con la SEQ ID NO: 262, una CDR2 con la SEQ ID NO: 30, una FR3 con la SEQ ID NO: 264, una CDR3 con la SEQ ID NO: 52 y una FR4 con la SEQ ID NO: 265. La secuencia completa de la HCVR, unida operativamente a una región Fc de IgG₄, es como se muestra en la SEQ ID NO: 273.

50 En una realización, un anticuerpo anti IL-17 de la invención, en el que toda o una porción de la región variable se limita a una secuencia particular, como se muestra en una SEQ ID NO en el presente documento (véase, por ejemplo, las Tablas 1-3), se caracteriza adicionalmente por ser un anticuerpo quimérico, humanizado o completamente humano, o una porción de unión a antígeno del mismo, que antagoniza o neutraliza *in vivo* o *in vitro* al menos una actividad de IL-17 humana. Un anticuerpo para IL-17 de la invención, en el que toda o una porción de la región variable se limita a una secuencia particular, como se muestra en una SEQ ID NO en el presente documento, se caracteriza adicionalmente por unirse específicamente a IL-17 humana pero no por unirse a IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E o IL-17F humanas. De forma adicional, el anticuerpo se caracteriza adicionalmente por unirse específicamente a IL-17 humana y a IL-17 de mono cinomolgo, pero no se une a IL-17 de rata o IL-17 ratón a niveles mayores que el fondo.

55 Más preferentemente, tal anticuerpo se caracteriza adicionalmente por unirse a un epítipo no lineal de IL-17 humana que comprende los aminoácidos DGNVDYH (SEQ ID NO: 276), en el que el anticuerpo se pone en contacto con el polipéptido con la SEQ ID NO: 276. Incluso más preferentemente, tal anticuerpo se caracteriza adicionalmente por tener una K_D para IL-17 humana de menos de aproximadamente 7 pM, 6,5 pM o 6 pM, preferentemente de menos de aproximadamente 5,5 pM, 5 pM o 4,5 pM, y muy preferentemente de menos de aproximadamente 4 pM y/o se caracteriza por una CI₅₀, preferentemente en un ensayo informador de IL-8 *in vitro*, que es menor a 700 pM, 650 pM, 600 pM, 560 pM, 550 pM o 500 pM, o una CI₅₀ en un ensayo informador de GRO α *in vitro* de menos de aproximadamente 560 pM, y/o tiene una constante de disociación (K_{off}) para IL-17 humana de menos de 5 x 10⁻⁵, 4 x

10^{-5} , 3×10^{-5} o $2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$

Expresión de anticuerpos

Además se desvelan líneas celulares que expresan un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención o una porción del mismo. La creación y aislamiento de líneas celulares que producen un anticuerpo monoclonal de la invención se pueden lograr usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. Las líneas celulares preferentes incluyen COS, CHO, SP2/0, NS0 y levaduras (disponibles bancos públicos tales como la ATCC, Colección americana de cultivos tipo, Manassas, VA).

Se puede usar una amplia diversidad de sistemas de expresión hospedadores para expresar un anticuerpo de la presente invención, incluyendo sistemas de expresión procariotas y eucariotas (tales como en levadura, baculovirus, células vegetales, de mamífero y otras células animales, en animales transgénicos y células de hibridoma), así como sistemas de expresión de presentación en fagos. Un ejemplo de un vector de expresión bacteriano adecuado es pUC 119 y un vector de expresión eucariota adecuado es un vector pcDNA3.1 modificado con un sistema de selección por *dhfr* debilitado. Otros sistemas de expresión de anticuerpos también son conocidos en la técnica y se contemplan en el presente documento.

Un anticuerpo de la invención puede prepararse por expresión recombinante de los genes de las cadenas ligera y pesada de inmunoglobulina en una célula hospedadora. Para expresar un anticuerpo de forma recombinante, se transforma, transduce, infecta, o similar, una célula hospedadora, con uno o más vectores de expresión recombinante que portan fragmentos de ADN que codifican las cadenas ligera y/o pesada de inmunoglobulina del anticuerpo, de modo que las cadenas ligera y/o pesada se expresan en la célula hospedadora. La cadena pesada y la cadena ligera pueden expresarse independientemente a partir de distintos promotores a los que están unidas operativamente en un vector o, como alternativa, la cadena pesada y la cadena ligera pueden expresarse independientemente a partir de distintos promotores a los que están unidas operativamente en dos vectores, uno que expresa la cadena pesada y otro que expresa la cadena ligera. Opcionalmente, la cadena pesada y la cadena ligera se pueden expresar en distintas células hospedadoras. Preferentemente, los anticuerpos recombinantes se secretan en el medio en que se cultivan las células hospedadoras, a partir del cual los anticuerpos se pueden recuperar o purificar. Se utilizan metodologías convencionales de ADN recombinante para obtener los genes de las cadenas pesada y ligera de anticuerpos, incorporar estos genes en vectores de expresión recombinantes e introducir los vectores en células hospedadoras. Dichas tecnologías convencionales de ADN recombinante se describen, por ejemplo, en Sambrook, Fritsch y Maniatis (Eds.), *Molecular Cloning; A Laboratory Manual*, segunda edición, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989; Ausubel, y col. (eds.) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates, 1989.

Un ADN aislado que codifica una región HCVR puede convertirse en un gen de cadena pesada de longitud completa uniendo operativamente el ADN que codifica la HCVR con otra molécula de ADN que codifica regiones constantes de la cadena pesada (CH1, CH2 y CH3). Las secuencias de los genes de la región constante de la cadena pesada humana son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Kabat, y col., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, publicación del NIH n.º 91-3242 (1991). Los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones se pueden obtener, por ejemplo, mediante amplificación por PCR convencional. La región constante de la cadena pesada puede ser una región constante de cualquier tipo, (por ejemplo, IgG, IgA, IgE, IgM o IgD), clase (por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃ y IgG₄) o subclase, y cualquier variante alotípica de la misma, como se describe en Kabat (citado anteriormente). Como alternativa, la porción de unión a antígeno puede ser un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un Fd o un Fv monocatenario (scFv). Para un gen de la cadena pesada de un fragmento Fab, el ADN que codifica la HCVR se puede unir operativamente a otra molécula de ADN que codifica solo una región constante de CH1 de la cadena pesada.

Un ADN aislado que codifica una región LCVR puede convertirse en un gen de la cadena ligera de longitud completa (así como en un gen de la cadena ligera de un Fab) ligando operativamente el ADN que codifica la LCVR con otra molécula de ADN que codifica una región constante de la cadena ligera, CL. Las secuencias de los genes de la región constante de la cadena ligera humana son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Kabat, anteriormente citados. Los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones se pueden obtener mediante amplificación por PCR convencional. La región constante de la cadena ligera puede ser una región constante kappa o lambda.

Para crear un gen de scFv, los fragmentos de ADN que codifican las HCVR y LCVR están unidos operativamente a otro fragmento que codifica un enlazador flexible, por ejemplo, que codifica la secuencia de aminoácidos (Gly₄-Ser)₃, de modo que las secuencias de las HCVR y LCVR se pueden expresar como una proteína monocatenaria contigua, con las regiones LCVR y HCVR unidas por el enlazador flexible. Véase, por ejemplo, Bird, y col., *Science* 242:423-6, 1988; Huston, y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-83, 1988; McCafferty, y col., *Nature* 348:552-4, 1990.

En una realización, la invención proporciona un vector, preferentemente (pero sin limitación) un plásmido, un vector de expresión recombinante, un vector de expresión en levadura o un vector de expresión retroviral que comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención. Como alternativa, un vector de la invención comprende un polinucleótido que codifica una LCVR y/o un polinucleótido que codifica una HCVR de la invención. Cuando están presentes en el mismo vector secuencias que codifican tanto la LCVR como la HCVR,

pueden ser transcritas de forma independiente, cada una a partir de un promotor distinto, al que está unida operativamente. Si las secuencias que codifican la LCVR y la HCVR están presentes en el mismo vector y se transcriben a partir de un promotor al que ambas están unidas operativamente, la LCVR puede estar a 5' de la HCVR o la LCVR puede estar a 3' de la HCVR, además, la región codificante de las LCVR y HCVR en el vector puede estar separada por una secuencia enlazadora de cualquier tamaño o contenido, preferentemente tal enlazador, cuando está presente, es un polinucleótido que codifica un sitio interno de entrada al ribosoma.

Para expresar un anticuerpo de la invención, un ADN que codifica una cadena ligera y/o pesada de longitud parcial o completa, obtenido como se describe anteriormente, se inserta en un vector de expresión de manera que el gen esté unido operativamente a secuencias de control transcripcional y traduccional. El vector de expresión y las secuencias de control de la expresión se eligen para que sean compatibles con la célula hospedadora de expresión usada. El gen de la cadena ligera del anticuerpo y el gen de la cadena pesada del anticuerpo se pueden insertar en vectores distintos o, más normalmente, ambos genes se insertan en el mismo vector de expresión. Los genes de anticuerpo se insertan en el vector de expresión mediante procedimientos convencionales. De forma adicional, el vector de expresión recombinante puede codificar un péptido señal que facilite la secreción de la cadena ligera y/o pesada del anticuerpo monoclonal anti IL-17 a partir de una célula hospedadora. El gen de la cadena ligera y/o pesada del anticuerpo monoclonal anti IL-17 se puede clonar en el vector de manera que el péptido señal esté unido operativamente en fase con el extremo amino del gen de la cadena del anticuerpo. El péptido señal puede ser un péptido señal de inmunoglobulina o un péptido señal heterólogo.

Además del gene (o los genes) de la cadena pesada y/o ligera del anticuerpo, un vector de expresión recombinante de la invención porta secuencias reguladoras que controlan la expresión del gen (o los genes) del anticuerpo en una célula hospedadora. Se pretende que la expresión "secuencia reguladora" incluya promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (por ejemplo, señales de poliadenilación), según sea necesario, que controlen la transcripción y la traducción del gen (o genes) de las cadenas de anticuerpo. El diseño del vector de expresión, incluyendo la selección de las secuencias reguladoras, puede depender de factores tales como la elección de la célula hospedadora a transformar, el nivel de expresión de proteína deseado. Las secuencias reguladoras preferentes para la expresión en células hospedadoras de mamífero, incluyen elementos víricos que dirigen altos niveles de expresión de proteínas en células de mamíferos, tales como promotores y/o potenciadores obtenidos de citomegalovirus (CMV), virus del simio 40 (SV40), adenovirus, (por ejemplo, el promotor tardío principal de adenovirus (AdMLP)) y poliomavirus.

Además de los genes de la cadena pesada y/o ligera del anticuerpo y de las secuencias reguladoras, los vectores de expresión recombinantes de la invención pueden portar secuencias adicionales, tales como secuencias que regulan la replicación del vector en las células hospedadoras (por ejemplo, orígenes de replicación) y uno o más genes marcadores seleccionables. El gen marcador seleccionable facilita la selección de las células hospedadoras en las que el vector se ha introducido. Por ejemplo, normalmente, el gen marcador seleccionable confiere resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina o metotrexato, en una célula hospedadora en la que se ha introducido el vector. Los genes marcadores seleccionables preferentes incluyen el gen de la dihidrofolato reductasa (*dhfr*) (para su uso en células hospedadoras sin *dhfr* con selección/amplificación por metotrexato), el gen *neo* (para la selección con G418) y la glutamina sintasa (GS) en una línea celular negativa para GS (tal como NS0), para la selección/amplificación.

Para la expresión de las cadenas liviana y/o pesada, el vector (o vectores) de expresión que codifican las cadenas pesada y/o ligera se introduce en una célula hospedadora mediante técnicas convencionales, por ejemplo, electroporación, precipitación con fosfato de calcio, transfección por DEAE-dextrano, transducción, infección y similares. Aunque es teóricamente posible expresar los anticuerpos de la invención en células hospedadoras procariontas o eucariotas, son preferentes las células eucariotas y muy preferentemente las células hospedadoras de mamífero, debido a que es más probable que tales células ensamblen y secreten un anticuerpo plegado de forma adecuada y activo desde el punto de vista inmunológico. Las células hospedadoras de mamífero preferentes para expresar los anticuerpos recombinantes de la invención incluyen células de ovario de hámster chino (células CHO) [que incluyen células CHO negativas para *dhfr*, descritas en Urlaub y Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-20, 1980, utilizadas con un marcador seleccionable DHFR, por ejemplo, como se describe en Kaufman y Sharp, J. Mol. Biol. 159:601-21, 1982], células de mieloma NS0, células COS y células SP2/0. Cuando los vectores de expresión recombinantes que codifican genes de anticuerpos se introducen en células hospedadoras de mamífero, se producen los anticuerpos cultivando las células hospedadoras durante un periodo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células hospedadoras o, más preferentemente, la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el que se hacen crecer las células hospedadoras en condiciones apropiadas conocidas en la técnica. Los anticuerpos pueden recuperarse a partir de la célula hospedadora y/o del medio de cultivo usando procedimientos de purificación convencionales.

Las células hospedadoras también pueden usarse para producir porciones, o fragmentos, de anticuerpos intactos, por ejemplo, fragmentos Fab o moléculas scFv, por técnicas que son convencionales. Un experto en la materia entenderá que las variaciones del procedimiento anterior están dentro del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, puede ser conveniente transfectar una célula hospedadora con ADN que codifica la cadena ligera o la cadena pesada de un anticuerpo de la presente invención. La tecnología de ADN recombinante también puede usarse para eliminar parte o todo el ADN que codifica cualquiera de o ambas cadenas ligera y pesada que no sean

necesarias para la unión a IL-17. Las moléculas expresadas a partir de tales moléculas de ADN truncadas también están abarcadas por los anticuerpos de la invención.

- La invención proporciona una célula hospedadora que comprende una molécula de ácido nucleico de la presente invención. Preferentemente, una célula hospedadora de la invención comprende uno o más vectores, o construcciones, que comprenden una molécula de ácido nucleico de la presente invención. La célula huésped de la invención es una célula en la cual se ha introducido un vector de la invención, comprendiendo dicho vector un polinucleótido que codifica una LCVR de un anticuerpo de la invención y/o un polinucleótido que codifica una HCVR de la invención. La invención también proporciona una célula hospedadora en la cual se han introducido dos vectores de la invención; uno que comprende un polinucleótido que codifica una LCVR de un anticuerpo de la invención y uno que comprende un polinucleótido que codifica una HCVR presente en un anticuerpo de la invención, cada uno unido operativamente a una secuencia promotora. Los tipos de célula hospedadora incluyen células de mamífero, bacterianas, vegetales y levaduras. Preferentemente la célula hospedadora es una célula CHO, una célula COS, una célula SP2/0, una célula NS0, una célula de levadura o un derivado o progenie de cualquier tipo celular preferente.
- En un sistema preferente para la expresión recombinante de un anticuerpo de la invención, se introduce un vector de expresión recombinante que codifica tanto la cadena pesada del anticuerpo como la cadena ligera del anticuerpo en células CHO sin dhfr mediante, por ejemplo, transfección mediada por fosfato de calcio. Dentro del vector de expresión recombinante, los genes de la cadena pesada y ligera del anticuerpo están unidos operativamente a los elementos reguladores potenciadores/promotores (por ejemplo, procedentes de SV40, CMV, adenovirus y similares, tal como un elemento regulador potenciador de CMV/promotor de AdMLP, o un elemento regulador potenciador de SV40/promotor de AdMLP), para impulsar altos niveles de transcripción de los genes. El vector de expresión recombinante también porta un gen *dhfr*, lo que permite la selección de células CHO que se han transfectado con el vector usando la selección/amplificación por metotrexato. Las células hospedadora transformantes seleccionadas se cultivan para permitir la expresión de las cadenas ligera y pesada del anticuerpo, y el anticuerpo intacto se recupera del medio de cultivo. Se usan técnicas convencionales de biología molecular para preparar el vector de expresión recombinante, transfectar las células hospedadoras, seleccionar los transformantes, cultivar las células hospedadoras y recuperar el anticuerpo del medio de cultivo. Los anticuerpos, o porciones de unión al antígeno de los mismos, de la invención, se puede expresar en un animal (por ejemplo, un ratón), que sea transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor, y col., *Nucleic Acids Res.* 20:6287-95, 1992).
- Una vez expresados, los anticuerpos intactos, sus dímeros, las cadenas ligera y pesada individuales, u otras formas de inmunoglobulina de la presente invención, se pueden purificar de acuerdo con procedimientos convencionales de la técnica, incluyendo precipitación con sulfato de amonio, intercambio iónico, afinidad, fase inversa, columna de cromatografía de interacción hidrófoba, electroforesis en gel y similares. Son preferentes para usos farmacéuticos inmunoglobulinas sustancialmente puras de al menos aproximadamente el 90 %, 92 %, 94 % o 96 % de homogeneidad, y más preferentemente del 98 a 99 % o más de homogeneidad. Una vez purificados, parcialmente o hasta la homogeneidad según se desee, los péptidos se pueden usar después terapéutica o profilácticamente, como se indica en el presente documento.

Anticuerpo quimérico

- Como se usa en el presente documento, la expresión "anticuerpo quimérico" incluye inmunoglobulinas monovalentes, divalentes o polivalentes. Un anticuerpo quimérico monovalente es un dímero formado por una cadena pesada quimérica asociada a través de puentes disulfuro con una cadena ligera quimérica. Un anticuerpo quimérico divalente es un tetrámero formado por dos dímeros de cadena pesada-cadena ligera asociados a través de al menos un puente disulfuro.
- Una cadena pesada quimérica de un anticuerpo comprende una región de unión a antígeno precedente de la cadena pesada de un anticuerpo específico para IL-17 no humano, que está unido operativamente a al menos una porción de una región constante de la cadena pesada tal como CH1 o CH2, o preferentemente a una región constante de la cadena pesada de longitud completa, de ser humano, o sustancialmente de ser humano (o de una especie distinta de la que procede la región de unión al antígeno). Una cadena ligera quimérica de un anticuerpo para su uso en seres humanos comprende una región de unión a antígeno precedente de forma total, o sustancialmente, de la cadena ligera de un anticuerpo específico para IL-17 no humano, unida operativamente a al menos una porción de una región constante de la cadena ligera (CL) o preferentemente a una región constante de la cadena ligera de longitud completa de ser humano, o sustancialmente de ser humano (o una especie distinta de la que procede la región de unión a antígeno). Los anticuerpos, fragmentos o derivados que tienen cadenas pesadas quiméricas y cadenas ligeras de la misma o distinta especificidad de unión a la región variable, también se pueden preparar por la asociación apropiada de las cadenas polipeptídicas individuales, de acuerdo con etapas del procedimiento conocido.
- Con este enfoque, los hospedadores que expresan cadenas pesadas quiméricas se cultivan por separado a partir de hospedadores que expresan cadenas ligeras quiméricas, y las cadenas de inmunoglobulina se recuperan por separado y después se asocian. Como alternativa, los hospedadores pueden cocultivarse y dejar que las cadenas se asocien espontáneamente en el medio de cultivo, seguido de la recuperación de la inmunoglobulina o fragmento ensamblado. Se conocen en la técnica procedimientos para producir anticuerpos quiméricos (véanse, por ejemplo,

las patentes de Estados Unidos N.º: 6.284.471, 5.807.715, 4.816.567 y 4.816.397).

Anticuerpos humanizados

Preferentemente, un anticuerpo de la invención a utilizar con fines terapéuticos tendría la secuencia del armazón y de la región constante (en la medida en que existan en el anticuerpo) procedentes del mamífero en el que se usaría como producto terapéutico, para disminuir la posibilidad de que el mamífero suscite una respuesta inmunitaria frente al anticuerpo terapéutico. Los anticuerpos humanizados son de particular interés dado que se consideran valiosos para la aplicación terapéutica y evitan la respuesta de anticuerpos humanos anti ratón, observada frecuentemente con los anticuerpos de roedor. De forma adicional, en los anticuerpos humanizados la porción efectora del anticuerpo es de origen humano, por lo que puede interactuar mejor con los otros componentes del sistema inmunitario humano (por ejemplo, destruir las células diana de forma más eficaz, mediante citotoxicidad dependiente del complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos). Además, los anticuerpos humanizados inyectados pueden tener una semivida más similar a la de los anticuerpos humanos de origen natural que, por ejemplo, los anticuerpos murinos, permitiendo de este modo proporcionar dosis más pequeñas y menos frecuentes. La expresión "anticuerpo humanizado", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que comprende porciones de anticuerpos de distinto origen, en el que al menos una porción es de origen humano. Por ejemplo, el anticuerpo humanizado puede comprender porciones procedentes de un anticuerpo de origen no humano con la especificidad requerida, tal como de un ratón, y de un anticuerpo de origen humano, unidas químicamente mediante técnicas convencionales (por ejemplo, sintéticas) o preparadas como un polipéptido contiguo usando técnicas de ingeniería genética.

Preferentemente, un "anticuerpo humanizado" tiene las CDR que se originan (o se originan sustancialmente) en un anticuerpo no humano (preferentemente un anticuerpo monoclonal de ratón), mientras que el armazón y la región constante, en la medida en que esté presente, (o una porción significativa o sustancial de la misma, es decir, al menos aproximadamente el 90 %, 92 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) están codificados por información de secuencias de ácido nucleico que se encuentra en la región de inmunoglobulinas de la estirpe germinal humana (véase, por ejemplo, la International ImMunoGeneTics Database) o en formas recombinadas o mutadas de los mismos, ya sea dichos anticuerpos se produzcan o no en células humanas.

Las CDR de un anticuerpo humanizado pueden modificarse u optimizarse a partir de las CDR del anticuerpo parental no humano del que se originaron, para generar las propiedades deseadas, por ejemplo, especificidad, afinidad y/o unión preferencial. Las CDR modificadas u optimizadas pueden tener sustituciones, adiciones y/o deleciones de aminoácidos, en comparación con las CDR parentales, de preferencia aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en total dentro de los seis dominios CDR. Por ejemplo, las posiciones de aminoácidos de las CDR que están subrayadas y en negrita en las Tablas 2 y 3 son posiciones que se han modificado a partir de las CDR como se muestra en el Fab 1 de las Tablas 2 y 3. Como alternativa, el anticuerpo murino 2321 puede ser un anticuerpo parental para la comparación de las CDR de un anticuerpo de la invención.

Las formas humanizadas de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) incluyen un anticuerpo intacto, un anticuerpo sustancialmente intacto, una porción de un anticuerpo que comprende un sitio de unión a antígeno, o una porción de un anticuerpo que comprende un fragmento Fab, un fragmento Fab', uno F(ab')₂ o un fragmento Fv monocatenario. Los anticuerpos humanizados contienen preferentemente una secuencia mínima procedente de una inmunoglobulina no humana. Los anticuerpos humanizados también pueden comprender restos que no se encuentran ni en el anticuerpo receptor ni en la CDR importada o en las secuencias de armazón. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todo de al menos uno, y normalmente dos, dominios variables, en que todos o sustancialmente todos los aminoácidos de las regiones CDR corresponden a los de una inmunoglobulina no humana y todos o sustancialmente todos los aminoácidos de las regiones FR son los de la secuencia consenso de una inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado también comprende de forma óptima al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), normalmente la de una inmunoglobulina humana. [Jones y col., Nature, 321:522-525, 1986; Riechmann y col., Nature, 332:323-329, 1988; y Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593-596, 1992.]

Los anticuerpos humanizados pueden someterse a mutagénesis *in vitro* usando procedimientos de uso rutinario en la técnica (o, cuando se usa un animal transgénico para las secuencias de Ig humanas, mutagénesis somática *in vivo*) y, por lo tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones marco conservadas de las regiones HCVR y LCVR de los anticuerpos recombinantes humanizados son secuencias que, aunque proceden de las relacionadas con las secuencias de HCVR y LCVR de la estirpe germinal humana, pueden no existir de forma natural dentro del repertorio de la estirpe germinal de anticuerpos humanos *in vivo*. Se contempla que tales secuencias de aminoácidos de las regiones marco conservadas de HCVR y LCVR de los anticuerpos recombinantes humanizados sean al menos el 90 %, 92 %, 94 %, 95 %, 96 %, 98 % o más preferentemente al menos el 99 % idéntico a una secuencia de estirpe germinal humana. Preferentemente, los restos de armazón del anticuerpo parental (por ejemplo, anticuerpo murino o generalmente el anticuerpo del que procede el anticuerpo humanizado) que mantienen o afectan las estructuras del sitio de combinación se conservarán. Estos restos pueden identificarse, por ejemplo, mediante cristalografía de rayos X del anticuerpo parental o del fragmento Fab, identificando de este modo la estructura tridimensional del sitio de unión a antígeno. Una estrategia para humanizar anticuerpos es elegir una secuencia de estirpe germinal humana con la mayor homología con el armazón del anticuerpo parental, como el

armazón para recibir las CDR del donante. Este enfoque de estirpe germinal está basado en el mismo razonamiento que la estrategia de mejor ajuste, pero solo se buscan las secuencias de estirpe germinal en las bases de datos.

El anticuerpo humanizado de la presente invención puede comprender u obtenerse de un armazón de la cadena ligera de estirpe germinal humana. En realizaciones particulares, la secuencia de estirpe germinal de la cadena ligera se selecciona de las secuencias VK humanas que incluyen, pero sin limitación, A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1 O11, O12, O14, O18, O2, O4 y O8. En determinadas realizaciones, este armazón de estirpe germinal humano de la cadena ligera se selecciona de V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4 y V5-6.

En otras realizaciones, el anticuerpo humanizado de la presente invención puede comprender u obtenerse de un armazón de cadena pesada de estirpe germinal humana. En realizaciones particulares, este armazón de estirpe germinal humano de la cadena pesada se selecciona de VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 y VH7-81. Para una descripción de las distintas secuencias de estirpe germinal véase el documento PCT WO 2005/005604.

En realizaciones particulares, la región variable de la cadena ligera y/o la región variable de la cadena pesada comprenden una región marco conservada o al menos una porción de una región marco conservada (por ejemplo, que contengan 2 o 3 subregiones, tales como FR2 y FR3). En determinadas realizaciones, al menos FRL1, FRL2, FRL3 o FRL4 es completamente humana. En otras realizaciones, al menos FRH1, FRH2, FRH3 o FRH4 es completamente humana. En algunas realizaciones, al menos FRL1, FRL2, FRL3 o FRL4 es una secuencia de estirpe germinal (por ejemplo, estirpe germinal humana) o comprende secuencias consenso humanas para el armazón particular. En otras realizaciones, al menos FRH1, FRH2, FRH3 o FRH4 es una secuencia de estirpe germinal (por ejemplo, estirpe germinal humana) o comprende secuencias consenso humanas para el armazón particular. En realizaciones preferentes, toda la región marco conservada es una región marco conservada humana.

En general, se pueden producir anticuerpos humanizados obteniendo secuencias de ácido nucleico que codifican las HCVR y LCVR de un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo o anticuerpo murino producido por un hibridoma, que se une a un epítipo de IL-17 de la invención, identificando las CDR en dichas HCVR y LCVR (no humanas) e injertando tales secuencias de ácido nucleico que codifican CDR en secuencias de ácido nucleico que codifican el armazón humano seleccionado. Opcionalmente, una región CDR puede optimizarse mutagenizando aleatoriamente o en emplazamientos particulares, para sustituir uno o más aminoácidos en la CDR por un aminoácido distinto antes de injertar la región CDR en la región marco conservada. Como alternativa, una región CDR puede optimizarse después de la inserción en la región marco conservada humana, utilizando procedimientos disponibles para un experto en la materia. Preferentemente, las secuencias de aminoácidos del armazón humano se seleccionan de manera sea probable que el anticuerpo resultante sea adecuado para la administración *in vivo* a seres humanos. Esto se puede determinar, por ejemplo, basándose en el uso previo de anticuerpos que contienen tal secuencia de armazón humano. Preferentemente, la secuencia del armazón humano no será en sí misma significativamente inmunogénica.

Como alternativa, las secuencias de aminoácidos de los armazones para el anticuerpo a humanizar se pueden comparar con las secuencias de armazones humanas conocidas, las secuencias armazón humanas a utilizar para el injerto de CDR y se seleccionan basándose en las secuencias que comprenden altamente similares a las del anticuerpo parental, por ejemplo, un anticuerpo murino que se une a IL-17 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una HCVR con la SEQ ID NO: 270 y que comprende adicionalmente una LCVR con la SEQ ID NO: 271). Se han aislado numerosas secuencias de armazón humano y sus secuencias se informan en la técnica. Esto aumenta la probabilidad de que el anticuerpo humanizado injertado con CDR resultante, que contiene las CDR del parental (por ejemplo, murinas) o las CDR optimizadas del anticuerpo parental injertado en armazones humanos seleccionados (y posiblemente también la región constante humana), conserve sustancialmente la estructura de unión al antígeno y conserve así la afinidad de unión del anticuerpo parental. Para conservar un grado significativo de afinidad de unión al antígeno, las regiones marco conservadas humanas seleccionadas serán, preferentemente, las que se espera que sean adecuadas para la administración *in vivo*, es decir, no inmunogénicas.

En cualquier procedimiento, se obtiene la secuencia de ADN que codifica las regiones HCVR y LCVR del anticuerpo anti IL-17 preferentemente murino. Se conocen en la técnica los procedimientos para la clonación de secuencias de ácidos nucleicos que codifican inmunoglobulinas. Tales procedimientos pueden, por ejemplo, implicar la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las secuencias que codifican inmunoglobulinas a clonar, utilizando cebadores apropiados. Se han informado en la bibliografía los cebadores adecuados para amplificar secuencias de ácido nucleico de inmunoglobulina y específicamente secuencias de HCVR y LCVR murinas. Después de haber clonado tales secuencias que codifican inmunoglobulinas, estas se secuenciarán mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Después de que las secuencias que codifican las CDR se injertan en las secuencias que codifican el armazón humano seleccionadas, las secuencias de ADN resultantes que codifican las secuencias pesadas variables y ligeras

variables "humanizadas" se expresan después para producir un Fv humanizado o anticuerpo humanizado que se une a IL-17. Las HCVR y LCVR humanizadas pueden expresarse como parte de una molécula de anticuerpo anti IL-17 completa, es decir, como una proteína de fusión con secuencias de dominio constante humano cuyas secuencias de ADN codificante se han obtenido a partir de una biblioteca disponible en el mercado o que se han obtenido usando, por ejemplo, uno de los procedimientos descritos anteriormente para obtener secuencias de ADN, o que están en la técnica. Sin embargo, las secuencias de HCVR y LCVR también se pueden expresar en ausencia de las secuencias constantes, para producir un Fv anti IL-17 humanizado. No obstante, la fusión de secuencias constantes humanas en la región variable es potencialmente conveniente debido a que el anticuerpo anti IL-17 humanizado resultante puede poseer funciones efectoras humanas.

Los procedimientos para sintetizar ADN que codifica una proteína de secuencia conocida son bien conocidos en la técnica. Utilizando tales procedimientos, Las secuencias de ADN que codifican las secuencias de HCVR y LCVR humanizadas objeto (con o sin regiones constantes) se sintetizan y después se expresan en un sistema de vector adecuado para la expresión de anticuerpos recombinantes. Esto puede efectuarse en cualquier sistema de vector que proporcione las secuencias de HCVR y LCVR humanizadas objeto a expresar como una proteína de fusión con secuencias de dominio constante humano y a asociar para producir anticuerpos funcionales (unión a antígeno) o fragmentos de anticuerpo.

Las secuencias de dominio constante humano son conocidas en la técnica, y se han informado en la bibliografía. Las secuencias de la cadena ligera constantes humanas preferentes incluyen las secuencias de las cadenas ligeras constantes kappa y lambda. Las secuencias de las cadenas pesadas constantes humanas preferentes incluyen IgG₁ humana, IgG₂ humana, IgG₃ humana, IgG₄ humana (véase, por ejemplo, las SEQ ID NO: 257-260, respectivamente) y versiones mutadas de las mismas que proporcionan una función efectora modificada, por ejemplo, semivida *in vivo* potenciada, unión al receptor Fc reducida, perfil de desamidación alterado y similares.

Si están presente, las regiones marco conservadas humanas proceden preferentemente de una región variable de anticuerpo humano que tiene una similitud con secuencia con la región análoga o equivalente del donante de la región de unión a antígeno (es decir, el anticuerpo parental). Otras fuentes de regiones marco conservadas para porciones de origen humano de un anticuerpo humanizado incluyen secuencias consenso variables humanas (véase, por ejemplo, Kettleborough, C.A. y col. *Protein Engineering* 4:773-783 (1991); Carter y col., documento WO 94/04679. Por ejemplo, la secuencia del anticuerpo o de la región variable utilizada para obtener la porción no humana se puede comparar con secuencias humanas, como se describe en Kabat y col. *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, quinta edición, NIH, U.S. Government Printing Office (1991). En una realización particularmente preferente, las regiones marco conservadas de una cadena de anticuerpo humanizado se obtienen de una región variable humana que tiene al menos aproximadamente el 60 % de identidad de secuencia global, preferentemente al menos aproximadamente el 70%, 80 % o 90 % de identidad de secuencia global, y más preferentemente al menos aproximadamente el 85% de identidad de secuencia global, con la región variable del donante no humano. Una porción humana también puede obtenerse de un anticuerpo humano que tiene al menos aproximadamente el 65 % de identidad de secuencia, y preferentemente al menos aproximadamente el 70 % de identidad de secuencia, dentro de la porción particular (por ejemplo, FR) que se está usando, cuando se compara con la porción equivalente (por ejemplo, FR) del donante no humano.

Las referencias que describen adicionalmente los procedimientos implicados en la humanización de un anticuerpo de ratón que pueden usarse son, por ejemplo, Queen y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:2869, 1991; patente de Estados Unidos n.º 5.693.761; patente de Estados Unidos n.º 4.816.397; patente de Estados Unidos n.º 5.225.539; los programas informáticos ABMOD y ENCAD descritos en Levitt, M., *J. Mol. Biol.* 168:595-620, 1983; la humanización puede realizarse esencialmente siguiendo el procedimiento de Winter y colaboradores (Jones y col., *Nature*, 321:522-525, 1986; Riechmann y col., *Nature*, 332:323-327, 1988; Verhoeyen y col., *Science*, 239:1534-1536, 1988).

Anticuerpos humanos

Como alternativa a la humanización se pueden generar anticuerpos humanos. Se pueden producir anticuerpos humanos usando diversas técnicas conocidas en la técnica, incluyendo las bibliotecas de presentación en fagos (Hoogenboom y Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381, 1991; Marks y col., *J. Mol. Biol.*, 222:581, 1991). Las técnicas de Cole y col. y Boerner y col. también están disponibles para la preparación de anticuerpos monoclonales humanos (Cole y col., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, pág. 77 (1985) y Boerner y col., *J. Immunol.*, 147:86-95, 1991). De forma similar, los anticuerpos humanos pueden fabricarse introduciendo locus de inmunoglobulina humana en animales transgénicos, por ejemplo, ratones en los cuales los genes de inmunoglobulina endógenos se han inactivado parcialmente o por completo. Tras la inmunización, por ejemplo, con un antígeno que comprende una epitopo inmunogénico de la invención, se obtiene un repertorio completo de producción de anticuerpos humanos, que se asemeja mucho al observado en los humanos en todos los aspectos, incluyendo el reordenamiento génico, el ensamblaje y el repertorio de anticuerpos. Esta estrategia se describe, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n.º 5.545.807; 5.545.806; 5.569.825; 5.589.369; 5.591.669; 5.625.126; 5.633.425; 5.661.016 y en las siguientes publicaciones científicas: Marks y col., *BioTechnology* 10:779-783, 1992; Lonberg y col., *Nature* 368: 856-859, 1994; Morrison, *Nature* 368: 812-13, 1994; Fishwild y col., *Nature Biotechnology* 14:845-51, 1996; Neuberger, *Nature Biotechnology* 14: 826 (1996); Lonberg y Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995) y Jobkbovits y col., *Proc.*

Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551, 1993.

Los genes de inmunoglobulina humana introducidos en el ratón, creando así ratones transgénicos que tienen la capacidad de responder frente a antígenos con anticuerpos que tienen secuencias humanas, también se describen en Bruggemann y col. (Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 86:6709-6713, 1989). Existen varias estrategias para la generación de mamíferos que producen anticuerpos humanos. En particular, existe el enfoque de "minilocus", en el cual se imita un locus de Ig exógeno a través de la inclusión de segmentos (por ejemplo, genes individuales) del locus de Ig (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N.º 5.545.807, 5.545.806, 5.625.825, 5.625.126, 5.633.425, 5.661.016, 5.770.429, 5.789.650 y 5.814.318, 5.612.205, 5.721.367, 5.789.215), la introducción por YAC de fragmentos grandes y sustancialmente de estirpe germinal de los locos de Ig (véase Mendez y col., Nature Genetics 15:146-156, 1997; Green y Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495, 1998) y la introducción de locus completos o sustancialmente completos a través del uso de la fusión de microcélulas (véase la solicitud de patente europea n.º EP 0 843 961 A1).

Cualquier ratón transgénico que tenga la capacidad de responder a la inmunización con anticuerpos que tengan secuencias humanas se puede usar para producir un anticuerpo anti IL-17 de la invención, cuando se usan procedimientos disponibles para un experto en la materia, por ejemplo, cuando tal ratón se inmuniza con un polipéptido que comprende un epítipo inmunogénico de la invención.

Usos

Los anticuerpos de la presente invención son útiles en aplicaciones terapéuticas, profilácticas, de diagnóstico y de investigación, como se describe en el presente documento. Se puede usar un anticuerpo de la invención para diagnosticar un trastorno o enfermedad asociada con la expresión de IL-17 humana. De manera similar, el anticuerpo de la invención se puede usar en un ensayo para controlar los niveles de IL-17 en un sujeto que se analiza en cuanto a una afección asociada a IL-17. Las aplicaciones de investigación incluyen procedimientos que utilizan el anticuerpo de la invención y un marcador para detectar IL-17 en una muestra, por ejemplo, en un fluido corporal humano o en una célula o extracto de tejido. Los anticuerpos de la invención pueden usarse con o sin modificación, y están marcados por unión covalente o no covalente de una fracción detectable. La fracción detectable puede ser cualquiera que sea capaz de producir, directa o indirectamente, una señal detectable. Por ejemplo, la fracción detectable puede ser un radioisótopo tal como, por ejemplo, ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S o ¹²⁵I, un compuesto fluorescente o quimioluminiscente, tal como isotiocianato de fluoresceína, rodamina o luciferina; o una enzima, tal como fosfatasa alcalina, beta galactosidasa o peroxidasa de rábano picante. Se puede emplear cualquier procedimiento conocido en la técnica para conjugar por separado el anticuerpo con la fracción detectable, incluyendo los procedimientos descritos por Hunter, y col., Nature 144:945, 1962; David, y col., Biochemistry 13: 1014, 1974; Pain, y col., J. Immunol. Meth. 40: 219, 1981; y Nygren, J. Histochem. and Cytochem. 30: 407, 1982.

Se conocen en la técnica una diversidad de protocolos convencionales para medir IL-17, incluyendo, por ejemplo, los ELISA, los RIA y FACS, y proporcionan una base para diagnosticar niveles alterados o anómalos de expresión de IL-17. Los valores de expresión normales o convencionales se establecen usando cualquier técnica conocida en la técnica, por ejemplo, combinando una muestra que comprende un polipéptido IL-17 con, por ejemplo, anticuerpos en condiciones adecuadas para formar un complejo antígeno:anticuerpo. El anticuerpo se marca directa o indirectamente con una sustancia detectable, para facilitar la detección del anticuerpo unido o no unido. Las sustancias detectables incluyen diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes y materiales radioactivos. Los ejemplos de enzimas adecuadas incluyen peroxidasa de rebanado picante, fosfatasa alcalina, la β-galactosidasa o acetilcolinesterasa; los ejemplos de complejos de grupos prostéticos adecuados incluyen estreptavidina/biotina y avidina/biotina; los ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de material luminiscente incluye luminol; y los ejemplos de un material radiactivo incluyen ¹²⁵I, ¹³¹I, ³⁵S o ³H. (Véase, por ejemplo, Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, CRC Press, Inc. (1987)). La cantidad de complejo convencional formado se cuantifica por diversos procedimientos, tales como, por ejemplo, procedimientos fotométricos. Las cantidades de polipéptido de IL-17 expresadas en las muestras se comparan después con los valores patrón.

Por una cuestión de conveniencia, los anticuerpos de la presente invención se pueden proporcionar en un kit, una combinación de reactivos embalada en cantidades predeterminadas, con instrucciones para realizar el ensayo de diagnóstico. Cuando el anticuerpo está marcado con una enzima, el kit incluirá los sustratos y cofactores necesarios para la enzima (por ejemplo, un precursor de sustrato que proporciona el cromóforo o fluoróforo detectable). Además, pueden incluirse otros aditivos, tales como estabilizadores, tampones (por ejemplo, un tampón de bloqueo o tampón de lisis) y similares. Las cantidades relativas de los diversos reactivos pueden variarse ampliamente para proporcionar concentraciones en solución de los reactivos que optimicen sustancialmente la sensibilidad del ensayo. En particular, los reactivos pueden proporcionarse como polvo seco, habitualmente liofilizado, que incluyen excipientes que en disolución proporcionarán una solución de reactivo que tiene la concentración adecuada.

Usos terapéuticos para el anticuerpo

La IL-17 es una citocina proinflamatoria secretada por linfocitos T activados en los sitios de inflamación, no en la

circulación sistémica; no es fácilmente detectable en el suero o los tejidos de una persona sana. La IL-17 regula por incremento moléculas de adhesión, induce la producción de múltiples citocinas inflamatorias y quimiocinas de diversos tipos celulares, incluyendo sinoviocitos, condrocitos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, induciendo de este modo la incorporación de neutrófilos a un sitio de inflamación, estimula la producción de prostaglandinas y metaloproteinasas, e inhibe la síntesis de proteoglicanos. Además, IL-17 desempeña un papel importante en la maduración de las células progenitoras hematopoyéticas. La IL-17 tiene un papel de señalización en distintos órganos y tejidos, incluyendo pulmón, cartilago articular, del hueso, del cerebro, células hematopoyéticas, riñón, piel e intestino. La IL-17 comparte el 15-27 % de homología de aminoácidos con IL-17 B, C y E y el 44-50 % de homología de aminoácidos con IL-17 D y F. IL-17 se une al receptor de IL-17 con baja afinidad (aproximadamente de 1 nM), mientras que otros miembros de la familia IL-17 no se unen al receptor de IL-17.

Los niveles aumentados de IL-17 (es decir, IL-17A) se han asociado con varias afecciones, incluyendo la inflamación de las vías respiratorias, AR, osteoartritis, erosión ósea, abscesos y adherencias intraperitoneales, EII, rechazo de aloinjertos, psoriasis, determinados tipos de cánceres, angiogénesis, aterosclerosis y EM. Tanto IL-17 como IL-17R están regulados por incremento en el tejido sinovial de pacientes con AR. La IL-17 ejerce su papel en la patogenia de la AR a través de rutas dependientes e independientes de IL-1 β y TNF- α . La IL-17 estimula la secreción de otras citocinas y quimiocinas, por ejemplo, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 y Gro- α . La IL-17 contribuye de forma directa a la evolución de la enfermedad en la RA. La inyección de IL-17 en las rodillas de un ratón estimula la destrucción articular, independientemente de la actividad de IL-1 β (Ann. Rheum. Dis. 59:529-32, 2000). El anticuerpo anti IL-1 β no tiene efecto sobre la inflamación inducida por IL-17 y el daño articular (J. Immunol. 167:1004-1013, 2001). En un modelo murino de artritis inducida por PCE, IL-17 indujo la infiltración de células inflamatorias y el empobrecimiento de proteoglicanos en ratones de tipo silvestre, y genosuprimidos para IL-1 β y para TNF- α . Los ratones genosuprimidos para IL-17 son fenotípicamente normales en ausencia de exposición al antígeno, pero tienen una artritis notablemente reducida después de la inmunización con colágeno de tipo II (J. Immunol. 171:6173-6177, 2003).

La esclerosis múltiple ("EM") es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por una inflamación del sistema nervioso central ("SNC") que daña la vaina de mielina que rodea los axones. Una característica distintiva de la EM es que los linfocitos T se infiltran en el SNC. La EM afecta a más de 350.000 personas en los EE. UU. a 2, 5 millones en todo el mundo. Existen muchas formas y la más común es la enfermedad recurrente/remitente ("EMRR") seguida de una fase secundaria progresiva. La opción terapéutica actual consiste en interferón- β (AVONEX, BETASERON y REBIF), que reduce la tasa de recaída/agravamiento en el 31 % -34 %, pero puede producir síntomas de tipo gripal y/o síntesis de anticuerpos neutralizantes (por ejemplo, aproximadamente el 15 % de los pacientes que reciben AVONEX producen anticuerpos neutralizantes en 18 meses). TYSABRI, aprobado por la FDA para la EMRR, se retiró posteriormente del mercado debido a problemas de inmunosupresión del SNC. Todavía existe una necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de la EM. El ARNm de IL-17 está aumentado en lesiones de EM y en células mononucleares (CMN) en sangre, y el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM. Durante el agravamiento clínico de la EM se detectan números más elevados de CMN en sangre que expresan ARNm de IL-17, en comparación con la remisión (Multiple Sclerosis, 5:101-104, 1999). Además, la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental ("EAE"), un modelo animal preclínico para la EM, está significativamente suprimida en ratones genosuprimidos para IL-17.

Por lo tanto, una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la invención puede ser útil para el tratamiento o prevención de afecciones en las que la presencia de IL-17 provoca o contribuye a los efectos patológicos no deseados, o la disminución de la actividad de IL-17 tiene un beneficio terapéutico en mamíferos, preferentemente en seres humanos, incluyendo, pero sin limitación, inflamación de las vías respiratorias, asma, AR, osteoartritis, erosión ósea, abscesos y adherencias intraperitoneales, EII, rechazo de aloinjertos, psoriasis, determinados tipos de cánceres, angiogénesis, aterosclerosis y EM, así como otros trastornos, afecciones, enfermedades o estados inflamatorios, incluyendo, pero sin limitación: los eritematosos, las respuestas a la exposición a alérgenos, la gastritis asociada *Helicobacter pylori*, asma bronquial y rechazo de aloinjertos (por ejemplo, renal), lupus eritematoso sistémico (LES) y nefritis lúpica. Se contempla en el presente documento el uso de un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la presente invención para el tratamiento o la prevención de al menos uno de los trastornos mencionados anteriormente, en que la actividad de IL-17 es perjudicial o que se benefician de los niveles disminuidos de IL-17 bioactivo. De forma adicional, se contempla el uso de un anticuerpo monoclonal anti-IL-17 de la presente invención para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de al menos uno de los trastornos mencionados anteriormente.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "que trata" y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir completa o parcialmente una enfermedad o un síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa para una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye la administración de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca la enfermedad en un sujeto que pueda tener predisposición a la enfermedad, pero al que aún no se le ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o trastorno, o aliviar los síntomas o complicaciones del mismo. Pueden ajustarse las pautas posológicas para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, se puede administrar una única dosis embolada, se pueden administrar

varias dosis divididas a lo largo del tiempo o se puede reducir o aumentar proporcionalmente la dosis como indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

Composición farmacéutica

5 Un anticuerpo de la invención puede incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a un sujeto (véase, por ejemplo, el Ejemplo 14). Los compuestos de la invención pueden administrarse en solitario o en combinación con un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas para la administración están diseñadas para ser apropiadas para el modo de administración seleccionado, y se utilizan según sea apropiado diluyentes, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de dispersión, tampones, tensioactivos, conservantes, agentes solubilizantes, agentes de isotonicidad, agentes estabilizantes y similares (véase, por ejemplo, el Ejemplo 14 en el presente documento). Dichas composiciones se diseñan en conformidad con técnicas convencionales tales como en, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1995, que proporciona un compendio de técnicas de formulación, como es generalmente conocido por los profesionales.

15 Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal anti IL-17 de la presente invención se puede administrar a un sujeto en riesgo o que presenta patologías, como se describe en el presente documento, usando técnicas de administración habituales que incluyen la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual o por supositorios.

20 Una composición farmacéutica de la invención es preferentemente una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" de un anticuerpo de la invención. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo o porción de anticuerpo de suscitar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también una
25 en que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo, está compensado por los efectos beneficiosos terapéuticos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado. Normalmente, dado que una dosis profiláctica se usa en sujetos antes de, en una fase temprana, de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz es al menos la dosis mínima, pero menos que una dosis tóxica, de un agente activo, que es necesaria para conferir un beneficio terapéutico a un sujeto. Dicho de otro modo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de la invención es una cantidad que, en mamíferos, preferentemente en seres humanos, disminuye una bioactividad de IL-17, por ejemplo, la unión a IL17R, en la que la presencia de IL-17 provoca o contribuye a efectos patológicos no deseados o a una disminución de los niveles de IL-17 da como resultado un efecto terapéutico beneficioso en un mamífero, preferentemente un ser humano.
35

La vía de administración de un anticuerpo de la presente invención puede ser oral, parenteral, mediante inhalación o tópica. Preferentemente, los anticuerpos de la invención pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, rectal, vaginal o intraperitoneal. Es preferente la administración sistémica periférica por inyección intravenosa o intraperitoneal, o subcutánea. Los vehículos adecuados en la técnica para tales inyecciones son simples.
40

La composición farmacéutica normalmente debe ser estéril y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento en el recipiente proporcionado, incluyendo, por ejemplo, un vial sellado o jeringa. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse por filtración después de hacer la formulación o hacerse microbiológicamente aceptables de otra forma. Una composición típica para infusión intravenosa puede tener un volumen de hasta 250-1000 ml de líquido, tal como solución de Ringer estéril, solución salina fisiológica, solución de dextrosa y solución de Hank, y una dosis terapéuticamente eficaz, (por ejemplo, de 1 a 100 mg/ml, o más) de concentración de anticuerpo. La dosis puede variar dependiendo del tipo y gravedad de la enfermedad. Como se sabe en la técnica médica, las dosificaciones para un sujeto cualquiera depende de muchos factores, que incluyen el tamaño del paciente, el área de superficie corporal, la edad, el compuesto particular a administrar, el sexo, el tiempo y la vía de administración, el estado general de salud y otros fármacos que se estén administrando de forma concurrente. Una dosis típica puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,001 a 1000 µg; sin embargo, se prevén dosis por encima y por debajo de este intervalo ejemplar, teniendo en consideración especialmente los factores anteriormente mencionados. El pauta posológica parenteral diaria puede ser de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal total, preferentemente de aproximadamente 0,3 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg y más preferentemente, de aproximadamente 1 µg/kg a 1 mg/kg, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día. El progreso puede controlarse mediante una evaluación periódica. Para administraciones repetidas a lo largo de varios días o un periodo mayor, dependiendo de la afección, el tratamiento se repite hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de enfermedad. Sin embargo, pueden ser útiles y no están excluidas del presente documento otras pautas
45
50
55
60

posológicas. La dosificación deseada puede administrarse mediante la administración de una única inyección embolada, mediante múltiples administraciones de inyecciones emboladas o mediante la administración de anticuerpos por infusión continua, dependiendo del patrón de descomposición farmacocinética que el profesional desee lograr.

- 5 Estas cantidades de anticuerpo sugeridas están sujetas en gran medida al criterio terapéutico. El factor clave para seleccionar una dosis adecuada y la programación es el resultado obtenido. Los factores para la consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del anticuerpo, el tipo particular de anticuerpo, el procedimiento de administración, el programa de administración y otros factores conocidos para los facultativos.

10 Los agentes terapéuticos de la invención pueden congelarse o liofilizarse para el almacenamiento y reconstituirse en un vehículo estéril adecuado antes de su uso. La liofilización y la reconstitución pueden conducir a grados variables de pérdida de actividad del anticuerpo. Las dosificaciones pueden tener que ajustarse para compensar. Generalmente, es preferente un pH entre 6 y 8.

15 Artículo de fabricación.

Se desvela un artículo de fabricación que se proporciona, que contiene materiales útiles para el tratamiento o la prevención de los trastornos o afecciones descritos anteriormente. El artículo de fabricación comprende un recipiente y una etiqueta. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden estar formados de una diversidad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene una composición de un anticuerpo de la invención que es eficaz para prevenir o tratar el trastorno o afección, y puede tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). El agente activo de la composición es un anticuerpo anti IL-17 de la invención. La etiqueta en, o asociada con, el recipiente indica que la composición se usa para tratar la dolencia de afección de elección. El artículo de fabricación puede comprender adicionalmente un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir adicionalmente otros materiales convenientes desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos de envase con instrucciones para su uso.

30 Los siguientes ejemplos se ofrecen solo a fines ilustrativos y no se pretende que limiten en ningún modo el ámbito de la presente invención.

TABLA 1 NÚMEROS SEQ ID

n.º de Fab	LCVR	CDR1 ligera	CDR2 ligera	CDR3 ligera	HCVR	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3
1	178	122	150	168	56	11	29	33
2	179	122	150	169	57	11	29	34
3	180	123	150	168	56	11	29	33
4	181	124	150	168	58	11	29	35
5	179	122	150	169	59	11	29	36
6	182	124	150	169	60	11	29	37
7	183	125	150	170	56	11	29	33
8	184	124	150	171	61	11	29	38
9	185	124	150	170	62	11	29	39
10	178	122	150	168	60	11	29	37
11	181	124	150	168	61	11	29	38
12	186	124	150	172	63	11	29	40
13	187	123	150	169	64	11	29	41
14	188	123	150	173	65	11	29	42
15	189	124	150	174	66	11	29	43
16	181	124	150	168	62	11	29	39
17	187	123	150	169	61	11	29	38
18	181	124	150	168	67	11	29	44
19	190	124	150	175	56	11	29	33

ES 2 672 221 T3

(continuación)

n.º de Fab	LCVR	CDR1 ligera	CDR2 ligera	CDR3 ligera	HCVR	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3
20	178	122	150	168	68	12	29	33
21	178	122	150	168	69	13	29	33
22	178	122	150	168	70	14	29	33
23	178	122	150	168	71	15	29	33
24	178	122	150	168	72	16	29	33
25	178	122	150	168	73	17	29	33
26	178	122	150	168	74	18	29	33
27	178	122	150	168	75	19	29	33
28	178	122	150	168	76	20	29	33
29	178	122	150	168	77	21	29	33
30	178	122	150	168	78	22	29	33
31	178	122	150	168	79	23	29	33
32	178	122	150	168	80	24	29	33
33	178	122	150	168	81	11	30	33
34	178	122	150	168	82	11	31	33
35	178	122	150	168	83	11	32	33
36	178	122	150	168	58	11	29	35
37	178	122	150	168	84	11	29	45
38	178	122	150	168	85	11	29	261
39	178	122	150	168	86	11	29	47
40	178	122	150	168	87	11	29	48
41	178	122	150	168	88	11	29	49
42	178	122	150	168	89	11	29	50
43	178	122	150	168	90	11	29	51
44	178	122	150	168	91	11	29	52
45	178	122	150	168	92	11	29	53
46	178	122	150	168	93	11	29	54
47	191	125	150	168	56	11	29	33
48	192	126	150	168	56	11	29	33
49	193	127	150	168	56	11	29	33
50	194	128	150	168	56	11	29	33
51	195	129	150	168	56	11	29	33
52	196	130	150	168	56	11	29	33
53	197	131	150	168	56	11	29	33
54	198	132	150	168	56	11	29	33
55	199	133	150	168	56	11	29	33
56	200	134	150	168	56	11	29	33
57	201	135	150	168	56	11	29	33
58	202	136	150	168	56	11	29	33
59	203	137	150	168	56	11	29	33
60	204	138	150	168	56	11	29	33
61	205	139	150	168	56	11	29	33
62	206	140	150	168	56	11	29	33

ES 2 672 221 T3

(continuación)

n.º de Fab	LCVR	CDR1 ligera	CDR2 ligera	CDR3 ligera	HCVR	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3
63	199	133	150	168	56	11	29	33
64	207	141	150	168	56	11	29	33
65	208	142	150	168	56	11	29	33
66	209	143	150	168	56	11	29	33
67	210	144	150	168	56	11	29	33
68	211	122	151	168	56	11	29	33
69	212	122	150	176	56	11	29	33
70	213	122	150	177	56	11	29	33
71	214	145	150	168	94	25	29	46
72	191	125	150	168	95	26	29	46
73	215	146	150	168	96	26	29	55
74	199	133	150	168	97	26	29	48
75	178	122	150	168	95	26	29	46
76	199	133	150	168	95	26	29	46
78	178	122	150	168	98	26	29	47
79	195	129	150	168	99	27	29	46
80	195	129	150	168	97	26	29	48
82	199	133	150	168	98	26	29	47
84	199	133	150	168	100	26	29	52
85	191	125	150	168	98	26	29	47
86	191	125	150	168	95	26	29	46
87	216	147	150	168	95	26	29	46
88	199	133	150	168	94	25	29	46
89	196	130	150	168	100	26	29	52
91	195	129	150	168	97	26	29	48
92	216	147	150	168	97	26	29	48
93	195	129	150	168	101	27	29	48
94	199	133	150	168	95	26	29	46
95	217	130	152	168	98	26	29	47
96	218	125	153	168	102	26	32	46
97	219	145	154	168	97	26	29	48
98	199	133	150	168	98	26	29	47
99	199	133	150	168	95	26	29	46
100	220	125	155	168	103	26	32	33
101	221	133	156	168	95	26	29	46
102	222	148	157	168	95	26	29	46
103	223	130	158	168	104	26	32	46
104	224	145	159	168	104	26	32	46
105	225	130	150	169	105	26	32	47
106	226	133	160	168	106	26	29	47
107	227	130	161	169	107	25	32	48
108	228	133	162	169	108	25	29	47
109	229	130	163	168	109	27	32	46
110	230	131	164	169	100	26	29	52

(continuación)

n.º de Fab	LCVR	CDR1 ligera	CDR2 ligera	CDR3 ligera	HCVR	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3
111	231	146	165	168	95	26	29	46
112	232	125	166	168	97	26	29	48
113	199	133	150	168	110	27	29	47
114	233	129	159	168	106	26	29	47
115	234	133	167	168	106	26	29	47
116	235	149	167	168	110	27	29	47
117	236	125	167	168	111	28	32	53
118	234	133	167	168	112	26	30	53
119	237	122	167	168	100	26	29	52
120	238	122	167	169	112	28	30	46
121	239	147	167	169	113	28	32	46
122	237	122	167	168	114	26	30	53
123	236	125	167	168	115	26	29	53
124	240	131	167	168	116	11	30	53
125	178	122	150	168	117	26	32	52
126	241	131	167	168	118	26	30	52
127	241	131	167	168	106	26	29	47
128	242	129	167	169	119	27	30	47
129	236	125	167	168	120	26	30	52
130	243	129	167	168	119	27	30	47
131	236	125	167	168	117	26	32	52
132	236	125	167	168	121	27	30	52

Tabla 2 Alineamientos de CDR de cadena pesada

n.º de Fab	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO
1	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
2	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>WTGTGGY</u>	34
3	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
4	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>WTGTGAY</u>	35
5	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGT <u>GLY</u>	36
6	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGT <u>GGY</u>	37
7	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
8	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGT <u>GVY</u>	38
9	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>HTGTGGY</u>	39
10	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGT <u>GGY</u>	73
11	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGT <u>GVY</u>	38
12	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGT <u>GTY</u>	40
13	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>FTGTGGY</u>	41
14	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>FTGTGPY</u>	42
15	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>YTGTGGY</u>	43
16	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>HTGTGGY</u>	39
17	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGT <u>GVY</u>	38
18	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>STGTGGY</u>	44

ES 2 672 221 T3

n.º de Fab	CDR1	SEQ ID NO	(continuación)		CDR3	SEQ ID NO
			CDR2	SEQ ID NO		
19	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
20	GYSFTDYNIN	12	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
21	GYSFTDYNLN	13	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
22	GYSFGDYNMN	14	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
23	GYSFRDYNMN	15	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
24	GYSFTWYNMN	16	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
25	GYSFNDYNMN	17	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
26	GYSFTDYNMS	18	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
27	GYSFTDYNTN	19	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
28	GYSFPDYNMN	20	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
29	HYSFTDYNMN	21	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
30	GYHFTDYNMN	22	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
31	GYPFTDYNMN	23	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
32	GYSFTDFNMN	24	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
33	GYSFTDYNMN	11	VINPMYGTTDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	33
34	GYSFTDYNMN	11	VINPAYGTTDYNQRFKG	31	YDYATGTGAY	33
35	GYSFTDYNMN	11	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	33
36	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYWTGTGAY	35
37	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYSTGTGAY	45
38	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDAFTGTGAY	261
39	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTGTTGAY	47
40	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYHTGTGAY	48
41	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYLTGTGAY	49
42	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATSTGAY	50
43	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYAPGTGAY	51
44	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
45	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTGTTGVY	53
46	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDPATGTGAY	54
47	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
48	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
49	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
50	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
51	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
52	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
53	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
54	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
55	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
56	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
57	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
58	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
59	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
60	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
61	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33

ES 2 672 221 T3

n.º de Fab	CDR1	SEQ ID NO	(continuación)		SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO
			CDR2	SEQ ID NO			
62	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33	
63	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33	
64	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33	
65	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33	
66	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33	
67	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33	
68	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33	
69	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33	
70	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33	
71	GYSFTDY <u>H</u> LG	25	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
72	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
73	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>H</u> TGTG <u>V</u> Y	55	
74	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>H</u> TGTG <u>A</u> Y	48	
75	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
76	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
78	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>Y</u> TGTGAY	47	
79	GYSFTDY <u>H</u> MS	27	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
80	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>H</u> TGTGAY	48	
82	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>Y</u> TGTGAY	47	
84	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTG <u>V</u> Y	52	
85	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>Y</u> TGTGAY	47	
86	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
87	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
88	GYSFTDY <u>H</u> LG	25	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
89	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTG <u>V</u> Y	52	
91	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>H</u> TGTGAY	48	
92	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>H</u> TGTGAY	48	
93	GYSFTDY <u>H</u> MS	27	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>H</u> TGTGAY	48	
94	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
95	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>Y</u> TGTGAY	47	
96	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VIN <u>P</u> EYGTDDYNQRFKG	32	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
97	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>H</u> TGTGAY	48	
98	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>Y</u> TGTGAY	47	
99	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
100	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VIN <u>P</u> EYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	33	
101	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
102	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
103	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VIN <u>P</u> EYGTDDYNQRFKG	32	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
104	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VIN <u>P</u> EYGTDDYNQRFKG	32	YDY <u>F</u> TGTGAY	46	
105	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VIN <u>P</u> EYGTDDYNQRFKG	32	YDY <u>Y</u> TGTGAY	47	
106	GYSFTDY <u>H</u> IH	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>Y</u> TGTGAY	47	
107	GYSFTDY <u>H</u> LG	25	VIN <u>P</u> EYGTDDYNQRFKG	32	YDY <u>H</u> TGTGAY	48	
108	GYSFTDY <u>H</u> LG	25	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDY <u>Y</u> TGTGAY	47	

ES 2 672 221 T3

(continuación)

n.º de Fab	CDR1	SEQ ID NO	CDR2	SEQ ID NO	CDR3	SEQ ID NO
109	GYSFTDY <u>HMS</u>	27	VINPEYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGAY	46
110	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
111	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
112	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYHTGTGAY	48
113	GYSFTDY <u>HMS</u>	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYYTGTGAY	47
114	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYYTGTGAY	47
115	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYYTGTGAY	47
116	GYSFTDY <u>HMS</u>	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYYTGTGVY	47
117	GYSFTDY <u>HIS</u>	28	VINPEYGTDDYNQRFKG	32	YDYYTGTGVY	53
118	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINP <u>MY</u> GTDDYNQRFKG	30	YDYYTGTGVY	53
119	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
120	GYSFTDY <u>HIS</u>	28	VINP <u>MY</u> GTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGAY	46
121	GYSFTDY <u>HIS</u>	28	VINPEYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGAY	46
122	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINP <u>MY</u> GTDDYNQRFKG	30	YDYYTGTGVY	53
123	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYYTGTGVY	53
124	GYSFTDYNMN	11	VINP <u>MY</u> GTDDYNQRFKG	30	YDYYTGTGVY	53
125	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINPEYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGVY	52
126	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINP <u>MY</u> GTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	52
127	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYYTGTGAY	47
128	GYSFTDY <u>HMS</u>	27	VINP <u>MY</u> GTDDYNQRFKG	30	YDYYTGTGAY	47
129	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINP <u>MY</u> GTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	52
130	GYSFTDY <u>HMS</u>	27	VINP <u>MY</u> GTDDYNQRFKG	30	YDYYTGTGAY	47
131	GYSFTDY <u>HIH</u>	26	VINPEYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGVY	52
132	GYSFTDY <u>HMS</u>	27	VINP <u>MY</u> GTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	52

Consenso:

SEQ ID NO: 244	SEQ ID NO: 245	SEQ ID NO: 246
X ₁ YX3FX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀	VINPX ₅ YGTDDYNQRFKG	YDX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ TGX ₉ Y
X ₁ es H o G	X ₅ es N,A,M o E	X ₃ es Y,A o P
X ₃ es S,H o P		X ₄ es Y,F,H,S,W,L o A
X ₅ es G,R,T,N o P		X ₅ es T o P
X ₆ es D o W		X ₆ es G o S
X ₇ es Y o F		X ₉ es A,G,L,V o T
X ₈ es N o H		
X ₉ es M,T,L o I		
X ₁₀ es N,G,H o S		

Tabla 3 Alineamientos de CDR de cadena ligera

n.º de Fab	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO
1	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLPFT</u>	168
2	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHYPFT	169
3	RSSQSLVHSHGNTYLH	123	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
4	RSSQSLVHSNGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
5	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHYPFT	169

ES 2 672 221 T3

(continuación)

n.º de Fab	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO
6	RSSQSLVHS <u>N</u> GNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTH <u>Y</u> PFT	169
7	RSSQSLVHS <u>Y</u> GNTYLH	125	KVSNRFS	150	SQSTH <u>I</u> PFT	170
8	RSSQSLVHS <u>N</u> GNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSLH <u>V</u> PFT	171
9	RSSQSLVHS <u>N</u> GNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTH <u>I</u> PFT	170
10	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
11	RSSQSLVHS <u>N</u> GNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
12	RSSQSLVHS <u>N</u> GNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTH <u>E</u> PFT	172
13	RSSQSLVHS <u>H</u> GNTYLH	123	KVSNRFS	150	SQSTH <u>Y</u> PFT	169
14	RSSQSLVHS <u>H</u> GNTYLH	123	KVSNRFS	150	<u>N</u> QSTH <u>V</u> PFT	173
15	RSSQSLVHS <u>N</u> GNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQ <u>T</u> I <u>H</u> <u>V</u> PFT	174
16	RSSQSLVHS <u>N</u> GNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
17	RSSQSLVHS <u>H</u> GNTYLH	123	KVSNRFS	150	SQSTH <u>Y</u> PFT	169
18	RSSQSLVHS <u>N</u> GNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
19	RSSQSLVHS <u>N</u> GNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSM <u>H</u> <u>V</u> PFT	175
20	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
21	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
22	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
23	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
24	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
25	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
26	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
27	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
28	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
29	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
30	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
31	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
32	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
33	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
34	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
35	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
36	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
37	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
38	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
39	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
40	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
41	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
42	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
43	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
44	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
45	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
46	RSSQSLVHS <u>R</u> GNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
47	RSS <u>K</u> SLVHS <u>R</u> GNTYLH	125	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168
48	RSSQ <u>S</u> <u>V</u> HS <u>R</u> GNTYLH	126	KVSNRFS	150	SQSTH <u>L</u> PFT	168

ES 2 672 221 T3

(continuación)

n.º de Fab	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO
49	VSSQSLVHSRGNTYLH	127	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
50	RSSASLVHSRGNTYLH	128	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
51	RSSQSLKHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
52	RSSQSLRHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
53	RSSRSLVHSRGNTYLH	131	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
54	RSHQSLVHSRGNTYLH	132	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
55	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
56	RSSQSLVHNARGNTYLH	134	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
57	RSSQSLVHSRGRTYLH	135	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
58	RSSQSLVHRRGNTYLH	136	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
59	RSSQSLVHSRGNTYTH	137	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
60	RSSQSLVHSRGNTYSH	138	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
61	RSSQSLVHSRGNTYHH	139	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
62	RSSQSLVHARGNTYLH	140	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
63	RSSQSLVHSRGNTYFH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
64	RSSQSLVHSRGNTWLH	141	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
65	RSSQSLVHSRGNVYLH	142	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
66	RSSQSLVHSRGKTYLH	143	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
67	RSSQSLVHLRGNTYLH	144	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
68	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFI	167	SQSTHLPFT	168
69	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQTTHLPFT	176
70	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTSLPFT	177
71	RSSKSLVHSRGNTFLH	145	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
72	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
73	RSSQSLRHSRGNTFLH	146	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
74	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
75	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
76	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
78	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
79	RSSQSLKHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
80	RSSQSLKHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
82	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
84	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
85	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
86	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
87	RSSQSLKHSRGNTFLH	147	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
88	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
89	RSSQSLRHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
91	RSSQSLKHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
92	RSSQSLKHSRGNTFLH	147	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
93	RSSQSLKHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
94	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
95	RSSQSLRHSRGNTYLH	130	KVSNRFH	152	SQSTHLPFT	168
96	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVANRFS	153	SQSTHLPFT	168

ES 2 672 221 T3

n.º de Fab	CDR1	(continuación)		CDR3	SEQ ID NO	
		SEQ ID NO:	CDR2			SEQ ID NO:
97	RSS <u>K</u> SLVHSRGNT <u>F</u> FLH	145	KV <u>S</u> V <u>R</u> F <u>S</u>	154	SQSTHLPFT	168
98	RSSQSLVHSRGNT <u>F</u> FLH	133	KVSN <u>R</u> F <u>S</u>	150	SQSTHLPFT	168
99	RSSQSLVHSRGNT <u>F</u> FLH	133	KVSN <u>R</u> F <u>S</u>	150	SQSTHLPFT	168
100	RSS <u>K</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	125	KVSN <u>N</u> F <u>S</u>	155	SQSTHLPFT	168
101	RSSQSLVHSRGNT <u>F</u> FLH	133	KV <u>D</u> N <u>R</u> F <u>S</u>	156	SQSTHLPFT	168
102	RSS <u>R</u> SLVHSRGNT <u>F</u> FLH	148	KV <u>T</u> N <u>R</u> F <u>S</u>	157	SQSTHLPFT	168
103	RSSQSL <u>R</u> H <u>S</u> RGNT <u>Y</u> LH	130	KVSN <u>I</u> F <u>S</u>	158	SQSTHLPFT	168
104	RSS <u>K</u> SLVHSRGNT <u>F</u> FLH	145	KV <u>S</u> T <u>R</u> F <u>S</u>	159	SQSTHLPFT	168
105	RSSQSL <u>R</u> H <u>S</u> RGNT <u>Y</u> LH	130	KVSN <u>R</u> F <u>S</u>	150	SQSTH <u>Y</u> PFT	169
106	RSSQSLVHSRGNT <u>F</u> FLH	133	KV <u>R</u> N <u>R</u> F <u>S</u>	160	SQSTHLPFT	168
107	RSSQSL <u>R</u> H <u>S</u> RGNT <u>Y</u> LH	130	KV <u>P</u> N <u>R</u> F <u>S</u>	161	SQSTH <u>Y</u> PFT	169
108	RSSQSLVHSRGNT <u>F</u> FLH	133	KVSN <u>R</u> F <u>V</u>	162	SQSTH <u>Y</u> PFT	169
109	RSSQSL <u>R</u> H <u>S</u> RGNT <u>Y</u> LH	130	KVSN <u>R</u> I <u>S</u>	163	SQSTHLPFT	168
110	RSS <u>R</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	131	KVSN <u>R</u> F <u>T</u>	164	SQSTH <u>Y</u> PFT	169
111	RSSQSL <u>R</u> H <u>S</u> RGNT <u>F</u> FLH	146	KVSN <u>R</u> N <u>S</u>	165	SQSTHLPFT	168
112	RSS <u>K</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	125	KV <u>H</u> N <u>R</u> F <u>S</u>	166	SQSTHLPFT	168
113	RSSQSLVHSRGNT <u>F</u> FLH	133	KVSN <u>R</u> F <u>S</u>	150	SQSTHLPFT	168
114	RSSQSL <u>K</u> H <u>S</u> RGNT <u>Y</u> LH	129	KV <u>S</u> T <u>R</u> F <u>S</u>	159	SQSTHLPFT	168
115	RSSQSLVHSRGNT <u>F</u> FLH	133	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
116	RSSQSL <u>K</u> H <u>S</u> H <u>G</u> NT <u>Y</u> LH	149	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
117	RSS <u>K</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	125	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
118	RSSQSLVHSRGNT <u>F</u> FLH	133	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
119	RSSQSLVHSRGNT <u>Y</u> LH	122	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
120	RSSQSLVHSRGNT <u>Y</u> LH	122	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTH <u>Y</u> PFT	169
121	RSSQSL <u>K</u> H <u>S</u> RGNT <u>F</u> FLH	147	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTH <u>Y</u> PFT	169
122	RSSQSLVHSRGNT <u>Y</u> LH	122	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
123	RSS <u>K</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	125	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
124	RSS <u>R</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	131	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
125	RSSQSLVHSRGNT <u>Y</u> LH	122	KVSN <u>R</u> F <u>S</u>	150	SQSTHLPFT	168
126	RSS <u>R</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	131	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
127	RSS <u>R</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	131	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
128	RSSQSL <u>K</u> H <u>S</u> RGNT <u>Y</u> LH	129	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTH <u>Y</u> PFT	169
129	RSS <u>K</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	125	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
130	RSSQSL <u>K</u> H <u>S</u> RGNT <u>Y</u> LH	129	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
131	RSS <u>K</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	125	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168
132	RSS <u>K</u> SLVHSRGNT <u>Y</u> LH	125	KVSN <u>R</u> F <u>I</u>	167	SQSTHLPFT	168

Consenso:

SEQ ID NO: 247	SEQ ID NO: 248	SEQ ID NO: 249
X ₁ SX ₃ X ₄ SX ₆ X ₇ HX ₉ X ₁₀ GX ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ H	X1VX ₃ X ₄ RX ₆ X ₇	X.,QX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ PFT
X ₁ es R o V	X ₃ es K o I	X ₁ es S o N
X ₃ es S o H	X ₃ es S,A,D,T,R,H o P	X ₃ es S o T
X ₄ es Q,K,R o A	X ₄ es N,V o T	X ₄ es T,L o M
X ₆ es V o L	X ₅ es R,I o N	X ₅ es H o S
X ₇ es R,V o K	X ₆ es F,I o N o	X ₆ es L,I,V,E o Y
X ₉ es S,N,R,A o L	X ₇ es S,H,I,T o V	
X ₁₀ es H,R,N o Y		
X ₁₂ es N,K o R		
X ₁₃ es T o V		
X ₁₄ es F,Y o W		
X ₁₅ es L,T,S,H o F		

Ejemplos

Ejemplo 1 ELISA I: Unión de anticuerpos a IL-17 de diversas especies

5 Un ensayo de ELISA ejemplar para medir la unión de anticuerpos a IL-17 usa placas de microtitulación Costar 3366
 selladas que se recubren durante una noche a 4 °C con 50 µl de IL-17 humana 1,0 µg/ml por pocillo (R & D Systems,
 #317-IL / CF) en tampón de recubrimiento de carbonato (50 mM de carbonato de sodio, pH 9,0). Como alternativa,
 se utiliza IL-17 de ratón, rata, conejo o mono cinomolgo. Se usa como antígeno de control IL-22 humana (R D
 Systems). La IL-17 de conejo y de mono cinomolgo no están disponibles en el mercado y, por lo tanto, requieren la
 10 clonación y expresión, o síntesis artificial, de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, haciendo uso
 de las secuencias de aminoácidos para IL-17 de las diversas especies proporcionadas en la Figura 2 (las SEQ ID
 NO: 9 y 10). Se muestran ejemplos de secuencias de nucleótidos que codifican IL-17 de las diversas especies en las
 SEQ ID NO: 250-254.

La placa se bloquea posteriormente mediante la adición de 100 µl de tampón de bloqueo (Pierce n.º 37515). La
 15 placa se incuba durante 1 hora a 37 °C y después se lava tres veces en tampón de lavado (PBS pH 7,4 y Tween al
 0,05 %). Después, se añaden a cada pocillo 50 µl de anticuerpo de muestra o de anticuerpo de control (diluido a
 diversas concentraciones en PBS pH 7,4, por ejemplo, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032 y 0 µg/ml) y la placa se incuba
 adicionalmente durante 1 hora a 37 °C. La placa se lava después tres veces con tampón de lavado antes de añadir
 20 50 µl por pocillo de kappa antihumana conjugada a fosfatasa alcalina diluida a 1:1000 en PBS, pH 7,4. Las muestras
 de prueba se incuban durante 1 hora a 37 °C. Después, la sal disódica de fosfato de p-nitrofenilo (PNPP, Pierce N.º
 37620) se prepara en fresco disolviendo en tampón de sustrato de dietanolamina, de acuerdo con las instrucciones
 del fabricante, y se añaden 50 µl a cada pocillo. Se deja que el desarrollo de color proceda durante
 aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente, después se mide la señal de color a una absorbancia de 405
 nm usando cualquier lector de placas de ELISA apropiado. El grado de unión es proporcional a la producción de
 señal de color.

25 Los anticuerpos de la invención se unen a IL-17 humana en un ensayo de ELISA como se describe en el presente
 documento, pero no IL-17 de rata o ratón. Se preveía, dados los datos de Biacore del Ejemplo 4 que demuestran
 que los anticuerpos de la invención se unen a IL-17 humana y de mono, que los anticuerpos de la invención también
 demostrarían la unión a IL-17 de mono en un ensayo de ELISA como se describe en el presente documento.

Ejemplo 2 ELISA II: Unión de anticuerpos a proteínas de la familia de IL-17

30 Se usa un ELISA para medir si los anticuerpos de la invención se unen de forma selectiva y/o preferencial a
 miembros de IL-17 humana particulares (por ejemplo, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E o IL-17F) o IL-22
 humana (control negativo).

En un ensayo ejemplar, Los pocillos de la placa ELISA (Nunc Immuno Maxisorp) se recubren con 100 µl (0,5 µg/ml
 35 en tampón de recubrimiento 1X (BioF_x)) de las proteínas miembro de la familia IL-17 (R & D Systems), se sellan e
 incuban durante una noche a 4 °C. La solución del pocillo dando golpecitos a la placa y se añade tampón de bloqueo
 (200 µl de BSA al 1,5 % en PBS). Las placas se incuban en un agitador giratorio durante 30 minutos a temperatura
 ambiente. Después, se añaden 100 µl por pocillo de un anticuerpo a analizar, a concentraciones variables (por
 ejemplo, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032 y 0 µg/ml). Las placas se incuban otra vez durante una noche (4 °C) seguido de
 40 calentamiento en un agitador giratorio (60 minutos a temperatura ambiente). Después, cada pocillo de la placa se
 lava cinco veces con tampón (tampón Ish 1X, BioFX). Después del lavado, se añade un anticuerpo secundario
 conjugado con HRP adecuado (1:2000 en PBS con BSA al 1,5 %) (100 µl/pocillo), disponible en el mercado. Las

placas se vuelven a incubar en un agitador giratorio (60 minutos a temperatura ambiente), seguido de lavado con tampón (5X) como se describe anteriormente. La señal colorimétrica se desarrolla mediante la adición de TMB (100 µl/pocillo) hasta la saturación (aproximadamente 3-5 min.), después se finaliza el desarrollo añadiendo solución de detención (100 µl/pocillo, BioFX). La señal de color se mide como absorbancia a 450 nm usando cualquier lector de placas ELISA apropiado. El grado de unión es proporcional a la producción de señal de color. Los anticuerpos de la invención (por ejemplo, los Fab 103, 104, 118, 121, 126 y 131, como se describen en la Tabla 1) se unen específicamente a IL-17 humana (es decir, IL-17A), pero, en condiciones similares, no se unen a IL-17B humana, L-17C humana, IL-17D humana, IL-17E humana, IL-17F humana, IL-17 murina o IL-22 humana, a niveles mayores a los del fondo.

10 **Ejemplo 3 Aislamiento y activación de células para la clonación de IL-17**

A. Esplenocitos de rata

Usando pinzas y tijeras estériles, retirar el bazo de una rata sacrificada mediante inhalación de CO₂ y colocar el bazo en un tubo que contiene 5 ml de medio RPMI 1640 + suero fetal bovino al 10 % y penicilina/estreptomicina (solución de medio). Verter el contenido del tubo en una placa de Petri de 10 cm y retirar la grasa del bazo. Homogenizar suavemente el bazo usando un par portaobjetos de completamente de microscopía helados, previamente autoclavados. Retirar de los portaobjetos las células, utilizando solución de medio, pipetear unas pocas veces y filtrar las células a través del tamiz de células (Fisher Scientific). Lavar las células una vez con la solución de medio, recotar las células y resuspenderlas a una concentración final de 2×10^7 células/ml en 80 ml. Añadir la solución de células a un matraz T150, añadir Concanavalina A a una concentración final de 3 µg/ml e incubar a 37 °C durante aproximadamente 15 horas. Recoger las células, lavar con PBS, congelar el sedimento celular en hielo seco y proceder inmediatamente a procedimientos de aislamiento de ARN convencionales.

B. Células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de mono cinomolgo y de conejo

Cargar aproximadamente 7 ml de sangre entera de mono cinomolgo o 10 ml de sangre entera de conejo blanco de Nueva Zelanda en un sistema Vacutainer™ CPT™ de BD para la separación de células mononucleares de la sangre completa. Centrifugar el tubo de preparación de células CPT durante 20 minutos a 1500 x gravedad en un rotor de cesto oscilante horizontal. Recoger los linfocitos y monocitos de la interfaz, lavar dos veces con solución de medio, recotar y resuspender en solución de medio a una concentración final de 10^6 células/ml. Añadir Concanavalina A a una concentración final de 3 µg/ml e incubar a 37 °C durante aproximadamente 15 horas. Recoger las células, lavar con PBS, congelar el sedimento celular en hielo seco y proceder inmediatamente a procedimientos de aislamiento de ARN convencionales.

Ejemplo 4 Medición de las constantes cinéticas de unión

Para medir la cinética y afinidad de la unión antígeno-anticuerpo se usa un instrumento BIACORE® 2000. El instrumento utiliza las propiedades ópticas de resonancia de plasmón superficial para detectar la modificación de la concentración de proteínas de moléculas que interactúan dentro de una matriz biosensora de dextrano. Excepto que se indique lo contrario, todos los reactivos y materiales se adquieren en BIACORE® AB. Todas las mediciones se realizan a 25 °C. Las muestras se resuspenden en tampón HBS-EP hasta una concentración final de 2 µg/ml (cloruro de sodio 150 mM, EDTA 3 mM, tensioactivo P-20 al 0,005 % (p/v) y HEPES 10 mM, pH 7,4). Se inmoviliza proteína A en las celdas de flujo 1 a 4 de un chip sensor CM4 a un nivel de 500 unidades de respuesta, usando un kit de acoplamiento de aminas.

Se evalúa la unión usando múltiples ciclos analíticos. Cada ciclo se realiza a un caudal de 50 µl/minuto y consiste en las siguientes etapas: inyección de aproximadamente 20 µl de una composición de anticuerpo a 2 µg/ml con el objetivo de capturar 100-200 unidades de respuesta, inyección de 250 µl de IL-17 humana, IL-17 de mono cinomolgo, IL-17 de conejo blanco de Nueva Zelanda, IL-17 de rata o IL-17 de ratón (comenzando a 10 nM y usando diluciones seriadas a la mitad para cada ciclo), seguido de 20 minutos para la disociación y la regeneración usando 30 µl de clorhidrato de glicina 10 mM, pH 1,5. Las tasas de asociación y disociación para cada ciclo se evalúan usando un modelo de unión "1:1 con transferencia de masa" en el software BIAevaluation.

Los Acm de longitud completa 103, 104, 118, 121, 126 y 131 (véase la Tabla 1) que tienen una región Fc de IgG₄, presentan una unión de alta afinidad a IL-17 humana y a IL-17 de mono, con una K_D menor de 5 pM, una K_{off} más lenta que $2 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ y una K_{on} de al menos $5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$. La K_D y la K_{off} están mejoradas (es decir, menos K_D, K_{off} más lenta) en estos Acm variantes con respecto al Acm de Fab 2321 (Fab parental de, por ejemplo, Fab 103 y 104) que comprenden una región variable murina [las SEQ ID NO: 261 (VH de 2321), 262 (VL de 2321)], una región constante de cadena pesada de IgG₄ humana (SEQ ID NO: 260) y regiones constantes de la cadena ligera kappa (SEQ ID NO: 272). Los anticuerpos de la invención presentan una unión no mayor que los niveles de fondo para IL-17 de ratón o IL-17 de rata; no se detecta unión hasta 200 nM IL-17 de ratón y no se detecta unión alguna hasta 1 µM de IL-17 rata. Cuando se analizan los Acm de longitud completa 103, 104, 121 y 126, en las mismas condiciones descritas anteriormente, en cuanto a la unión a IL-17 de mono cinomolgo e IL-17 de conejo; la unión a IL-17 de conejo es débil y bifásica, mientras que la unión a IL-17 de mono es similar a la unión a la de humano. Los valores específicos para determinados Acm (los valores se informan como la media ± error típico de la media) de la

invención, cuando se analizaron en este ensayo, se enumeran en la Tabla 4 a continuación. Se contempla que las regiones Fc que no sean las de IgG₄ no afectarían significativamente la K_D y la k_{off}.

Tabla 4

IL-17 HUMANA	kon (M ⁻¹ s ⁻¹)	koff(s ⁻¹)	Kd (pM)
Acm 103	11 (± 2) x 10 ⁶	1,5 (± 0,7) x 10 ⁻⁵	1,4 (± 0,7)
Acm 104	7,7 (± 0,6) x 10 ⁶	1,1 (± 0,5) x 10 ⁻⁵	1,7 (± 0,9)
Acm 118	5 x 10 ⁶	2 x 10 ⁻⁵	3,9
Acm 121	10 (± 0,9) x 10 ⁶	1,5 (± 0,3) x 10 ⁻⁵	1,6 (± 0,4)
Acm 126	7,5 (± 0,4) x 10 ⁶	1,3 (± 0,2) x 10 ⁻⁵	1,8 (± 0,3)
Acm 131	5,4 x 10 ⁶	1,6 x 10 ⁻⁵	2,9
*Acm 2321 parental	2,7 x 10 ⁶	6 x 10 ⁻⁵	7
IL-17 DE CINOMOLGO	kon (M ⁻¹ s ⁻¹)	koff(s ⁻¹)	Kd (pM)
Acm 103	8,8 x 10 ⁶	1,1 x 10 ⁻⁵	1,3
Acm 104	9,4 x 10 ⁶	0,5 x 10 ⁻⁵	0,5
Acm 121	7,8 (± 0,3) x 10 ⁶	0,7 (± 0,2) x 10 ⁻⁵	1,1 (± 0,04)
Acm 126	7,9 (± 0,3) x 10 ⁶	0,7 (± 0,6) x 10 ⁻⁵	0,8 (± 0,8)
IL-17^a DE CONEJO	kon (M ⁻¹ s ⁻¹)	koff(s ⁻¹)	Kd (pM)
Acm 103	1,8 x 10 ⁵	3,6 x 10 ⁻⁴	2
	10,6 x 10 ⁶	19,2 x 10 ⁻²	18,1
Acm 104	1,0 (± 0,1) x 10 ⁵	1,8 (± 1,0) x 10 ⁻⁴	1,9 (± 1,3)
	4,0 (± 2) x 10 ⁶	7,0 (± 2) x 10 ⁻²	20 (± 6)
Acm 121	8 (± 6) x 10 ⁵	4 (± 3) x 10 ⁻⁴	0,51 (± 0,13)
	17 (± 11) x 10 ⁶	2,1 (± 0,2) x 10 ⁻²	1,5 (± 1,0)
Acm 126	1,5 (± 0,6) x 10 ⁵	1,7 (± 0,5) x 10 ⁻⁴	1,3 (± 0,6)
	9 (± 3) x 10 ⁶	11 (± 2) x 10 ⁻²	14 (± 4,0)

^a La unión es bifásica y el ajuste de datos con un modelo de unión a ligando heterogéneo que da como resultado dos afinidades.

Ejemplo 5 Estudios de competición a receptor de IL-17/unión de anticuerpo anti IL-17

5 Este ejemplo demuestra que los anticuerpos de la invención compiten por la unión a IL-17 con el receptor de IL-17.

Los estudios de unión de BIACORE se realizan usando la proteína de fusión receptor de IL-17 Fc (R & D n.º 177-IR). Para demostrar que la proteína de fusión receptor de IL-17 Fc se une a la IL-17 humana, se realiza un ensayo BIACORE en tampón de unión BIACORE (HBS-EP) + BSA 1 mg/ml a 25 °C en un instrumento BIACORE 2000. Se usa un chip CM4 con aproximadamente 600 unidades de respuesta de Proteína A inmovilizada en las celdas de flujo 1, 2 y 3 del chip. Se capturan en la celda de flujo 2 del chip aproximadamente 100 unidades de respuesta de la proteína de fusión receptor de IL-17 Fc. La IL-17 humana se expone después a las celdas de flujo 1 y 2 en concentraciones que varían de 600 nM a 9,4 nM. Después de cada inyección de 250 µl de IL-17 humana, se deja disociar el complejo durante aproximadamente 12 minutos haciendo correr el tampón a través del chip. Al final de la disociación, se usa una inyección de 20 µl de glicina 100 mM, pH 1,5 para regenerar el chip antes de que comience el siguiente ciclo de unión. La celda de flujo 1 se usa como celda de flujo de referencia. Los datos se ajustan usando el modelo de "analito bivalente" en el programa informático BIAevaluation versión 3.2. Los resultados indican que esta interacción tiene una constante de asociación de 1,06 x 10⁵ M⁻¹s⁻¹, una constante de disociación rápida de 20,3 s⁻¹ y constante de disociación lenta de 1,63 x 10⁻⁴ s⁻¹. Por lo tanto, esta interacción tiene una K_D o afinidad de unión de 1,5 nM y 0,19 mM, que es mucho más débil que las afinidades de unión a la IL-17 humana de los anticuerpos de la invención.

La unión para el experimento de competición también se mide en HBS-EP + BSA 1 mg/ml a 25 °C en un instrumento BIACORE 2000, con un chip CM4. Se inmovilizan aproximadamente 1000 unidades de respuesta de un anticuerpo de la invención en las celdas de flujo 2, 3 y 4 del chip; la celda de flujo 1 se deja en blanco. Usando un caudal de 50 µl/ml, se inyectan sobre las cuatro células de flujo 25 µl de IL-17 humana 500 nM, formando el complejo anticuerpo:antígeno en la superficie del chip. Después de que se completa la inyección y se forma el complejo, se inyectan sobre las cuatro células de flujo 250 µl de IL-17 humana 500 nM. Al final de esta inyección, se usa para regenerar el chip una inyección de 25 µl de glicina 100 mM, pH 1,5. El mismo experimento de unión se repite después usando una inyección de 250 µl de tampón, en lugar de la proteína de fusión receptor de IL-17 Fc.

Los perfiles de unión tanto para la inyección del receptor sobre el complejo anticuerpo:antígeno como para la inyección de control de tampón sobre el complejo anticuerpo:antígeno son idénticos. Esto indica que no hay sitios de unión disponibles para que la IL-17 dimérica se una a su receptor una vez que se une a un anticuerpo de la invención. Este resultado también indica que, una vez que se forma el complejo, el receptor no tiene la capacidad de "alejar" a la IL-17 de ninguno de los anticuerpos. Estos anticuerpos pueden inhibir que la IL-17 humana se una a su receptor, neutralizando por lo tanto la actividad biológica de la IL-17 humana.

Ejemplo 6A Ensayo informador de IL-8 *in vitro*

Para analizar la capacidad de un anticuerpo de la invención de neutralizar o antagonizar una bioactividad de IL-17, se puede utilizar el ensayo informador de IL-8 descrito en el presente documento. Este enfoque también puede usarse para determinar la potencia de los Fab o los mAb de la invención, en un ensayo basado en células. La línea celular HS27 humana (ATCC n.º CRL-1634) secreta IL-8 en respuesta a IL-17. La secreción de IL-8 inducida por IL-17 se inhibe mediante anticuerpos anti IL-17 neutralizantes (véase, por ejemplo, J. Imm. 155:5483-5486, 1995 o Cytokine 9:794-800, 1997). Por consiguiente, la secreción de IL-8 inducida por IL-17 debería proceder sin restricciones si se añade a las células HS27 IL-17 suficiente en ausencia de anticuerpo anti IL-17 neutralizante.

Las células HS27 se mantienen en medio de ensayo: medio DMEM con alta glucosa que carece de rojo fenol (Invitrogen n.º 31053-028) con suero bovino fetal al 10 %, L-glutamina 4 mM, piruvato de sodio 1 mM, penicilina G (100 U/500 ml) y estreptomycin (100 µg/500 ml). Las células se cultivan en matraces T150 hasta que están al 80-90 % de confluencia el día del ensayo. La IL-17 humana (R&D Systems, n.º 317-IL-050) se reconstituye en PBS estéril sin Ca²⁺ y Mg²⁺ + se almacena congelada, se descongela de forma reciente para su uso y se diluye a 200 ng/ml en medio de ensayo. Se añade una alícuota de 50 µl de IL-17 diluida a cada pocillo de una placa de cultivo de tejidos de fondo plano de 96 pocillos (Falcon n.º 35-3072), dejando los pocillos externos vacíos. Los pocillos por duplicado se usan para un control de solo medio (100 µl/pocillo) y control solo de IL-17 (100 µl/pocillo). La prueba se lleva a cabo por duplicado o por triplicado. Las proteínas de Acm de longitud completa estériles se diluyen hasta una concentración máxima de 24 µg/ml en medio de ensayo. Se hacen diluciones en serie (normalmente 1:5) en una placa de ensayo distinta y se añaden 50 µl de las muestras de Fab a las diversas diluciones a los pocillos que contienen IL-17, después se incuban a 37 °C durante 1 hora. El medio de ensayo solo se usa como control negativo.

Se añaden células HS27 (normalmente, aproximadamente 20.000 células en 100 µl de medio de ensayo) a cada pocillo de la placa que contiene Fab + IL-17 (o controles), y se incuban durante aproximadamente 48 horas a 37 °C. Los sobrenadantes de los medios se recogen después de la centrifugación de las placas de 96 pocillos, durante 5 minutos a 500 veces la gravedad, y se diluyen 1:15 o 1:10 en medio de ensayo. El nivel de neutralización de IL-17 se mide mediante la determinación de las cantidades de IL-8 en sobrenadante, usando un kit ELISA comercial de acuerdo con las instrucciones del fabricante, excepto porque el medio de ensayo se sustituye por diluyente convencional y el volumen del sustrato es de 100 µl/pocillo (R&D Systems, ELISA D-8000C o R&D DuoSet ELISA n.º DY208hIL-8). Las mediciones del ELISA (450 nm) se hacen en un lector de microplacas. Las curvas de calibración se obtienen usando un ajuste logístico de 4 parámetros, con valores de IL-8 (pg/ml) determinados a partir de las curvas de calibración usando técnicas estadísticas convencionales. Los valores de CI₅₀ se obtienen usando técnicas estadísticas convencionales.

Los Acm 103, 104, 121 y 126 de longitud completa de la invención (con región Fc de IgG₄), cuando se analizan en el ensayo descrito (2-4 repeticiones), tienen un CI₅₀ promedio (a base de un peso molecular estimado de 150 kD para cada Acm) de entre 450 y 500 pM, estando el intervalo de todos los valores medidos entre 365 y 618 pM.

Ejemplo 6B Ensayo informador de GROα *in vitro*

Para analizar la capacidad de un anticuerpo de la invención de neutralizar o antagonizar una bioactividad de IL-17, se puede utilizar el siguiente ensayo basado en células. La IL-17 puede estimular a las células epiteliales, y otras células, para secretar GROα. Se analiza en este ensayo la capacidad de un anticuerpo de la invención de neutralizar la secreción de GROα inducida IL-17 a partir de la línea de células epiteliales de adenocarcinoma colorrectal humano HT-29.

Para analizar si la IL-17 humana inducía de forma dependiente de la dosis la secreción de GROα a partir de células HT-29, se diluyó IL-17 recombinante (R&D Systems n.º 317-IL-050/CF; reconstituida en PBS de Dulbecco estéril sin Ca²⁺ y Mg²⁺ (D-PBS)) (a 4,5 µg/ml, 3 X la concentración de prueba más alta) en medio de ensayo/cultivo (5A de McCoy (Invitrogen); SFB al 10 % (Invitrogen); penicilina G (100 U/500 ml) y estreptomycin (100 µg/500 ml). Adicionalmente se diluye IL-17 en serie (1:5) en medio de ensayo. Se dispensan diversas concentraciones de IL-17 (0,096 ng/ml - 1.500 ng/ml; 3,0 pM - 46.875 pM) (50 µl cada una) a los pocillos internos de una placa de 96 pocillos tratada para cultivo de tejidos. Se dispensa a 3 pocillos medio de ensayo (50 µl) para un tratamiento de "solo medio". El análisis se lleva a cabo por triplicado (3 pocillos por tratamiento). Se incubaba la placa que contiene IL-17 en medio de ensayo durante aprox. 60-90 minutos a 37 °C, CO₂ al 5 %, antes de la adición de células HT-29.

Para la evaluación de un anticuerpo de la invención, por ejemplo, el Acm 126 con una región Fc de IgG₄, se usa una concentración de IL-17 (60 ng/ml) que proporciona aproximadamente el 70 % de secreción máxima GROα a partir

de células HT-29. La IL-17 humana recombinante (R&D Systems) se diluye (a 240 ng/ml; concentración de trabajo 4X) en medio de ensayo/cultivo. La IL-17 diluida se dispensa (50 µl) en 60 pocillos internos distintos de placas de 96 pocillos tratadas para cultivo de tejidos (Becton Dickinson Falcon n.º 35-3072). Se dispensa a 3 pocillos medio de ensayo (50 µl) para un tratamiento de "solo medio".

- 5 El intervalo de dosificación de un anticuerpo de la invención a analizar es normalmente de 2,56 - 40.000 pM. En una placa de dilución distinta, el anticuerpo de la invención y el anticuerpo de control (estéril, en PBS 1X, pH 7,4) se diluyen a 160.000 pM en medio de ensayo. El anticuerpo de la invención y el anticuerpo de control se diluyen adicionalmente en serie (1:5) en medio de ensayo. Después se añade cada concentración de prueba del anticuerpo de la invención a analizar (50 µl) a los pocillos que contienen IL-17. Normalmente, el análisis se lleva a cabo por triplicado. El medio de ensayo solo (50 µl) se usa para los controles "solo medio" e "solo IL-17". Las placas que contienen las mezclas de IL-17 y de anticuerpos de la invención se incuban durante 60-90 minutos a 37 °C, CO₂ al 5 %, antes de la adición de células HT-29.

- 15 Las células HT-29 (células epiteliales de adenocarcinoma colorrectal humano, ATCC n.º HTB-38) se mantienen en medio de cultivo/ensayo en matraces tratados para cultivo de tejidos, usando técnicas convencionales. Las células HT-29 se cultivan en matraces de cultivo de tejidos hasta que están al 50-80 % de confluencia el día del ensayo. En el día del ensayo, las células se enjuagan con HBSS (Cambrex n.º CC-5024) y se desprenden de los matraces de cultivo con tripsina + EDTA. La tripsina se inactiva con medio de ensayo completo. Después, las células HT-29 se centrifugan a 500Xg durante 5 min. a TA. Después, el sedimento celular se resuspende en medio de ensayo y se añaden 20.000 células HT-29 (en 100 µl) a cada pocillo de tratamiento de las placas de 96 pocillos. Se añade un volumen equivalente de D-PBS a cada uno de los pocillos de los bordes no utilizados (sin células) para reducir los efectos de los borde resultantes de la evaporación. Las placas de 96 pocillos se colocan en una incubadora de cultivo de tejidos (37 °C, CO₂ al 5%) durante aproximadamente 48 horas.

- 25 Al final del ensayo, las placas se centrifugan (500 Xg durante 5 min. a temperatura ambiente), y el medio de cultivo celular se transfiere a placas de 96 pocillos de polipropileno. Los niveles de GROα se miden con un ELISA de tipo sándwich para GROα (R+D Systems DuoSet n.º DY275), según las instrucciones del fabricante, excepto porque: se utiliza medio de ensayo como el diluyente convencional, se utiliza tampón de lavado ELISA 1X de BioFX Labs, se utiliza volumen de una muestra y patrón de 50 µl por pocillo, se utiliza un sustrato de BioFX Labs (sustrato HRP, n.º TMBW-1000-01) y se utiliza una solución de detención de BioFX Labs (n.º LSTP-1000-01) (100 µl por pocillo). Al final de las reacciones de ELISA, las placas se leen a 450 nm en un lector de microplacas. Las curvas de calibración para GROα se obtienen realizando un ajuste logístico de 4 parámetros. Los valores de GROα (concentración en pg/ml) para las muestras se obtienen de las curvas de calibración. La línea de células epiteliales del adenocarcinoma colorrectal humano HT-29 secretó GROα cuando se estimuló con IL-17, de manera dependiente de la dosis (Tabla 5). El control de IgG4 humana no provocó una disminución en la secreción de GROα inducida por IL-17. Estos resultados (Tabla 6) demuestran que el Acm 126 tiene la capacidad de neutralizar completamente la secreción de GROα inducida por IL-17 humana a partir de células HT-29 *in vitro*, usando las condiciones descritas. En este ensayo, el valor de CI₅₀ para el Acm 126 es de aproximadamente 560 pM.

Tabla 5

IL-17 humana (ng/ml)	GROα PROM (pg/ml)	DESVTIP
1.500,00	2.420,4	311,8
300,00	2.047,5	509,9
60,00	1.556,0	209,0
12,00	960,0	24,9
2,40	502,5	12,3
0,48	297,9	6,3
0,10	205,8	4,8
0	149,2	16,7

Abreviaturas: PROM = promedio; DESVTIP = Desviación típica.

Tabla 6

Conc. de anticuerpos, pM	Acm 126		control negativo de IgG ₄	
	GROα PROM, pg/ml	DESVTIP	GROα PROM, pg/ml	DESVTIP
40.000,0	123,8	1,4	1.297,3	29,4
8.000,0	134,1	6,4	1.419,9	133,4
1.600,0	151,3	9,5	1.370,4	114,7
320,0	1.170,6	56,0	1.388,6	54,1
64,0	1.340,8	59,1	1.380,4	36,0
12,8	1.362,0	21,1	1.346,2	81,6

(continuación)

Conc. de anticuerpos, pM	Acm 126		control negativo de IgG ₄	
	GRO α PROM, pg/ml	DESVTIP	GRO α PROM, pg/ml	DESVTIP
2,56	1.280,9	56,1	1,243,4	118,3
0 (solo IL-17)	1.201,4	66,1		
Solo medio	117,2	10,0		

Abreviaturas: conc. = concentración; PROM = promedio; DESVTIP = Desviación típica.

Ejemplo 7 Neutralización *in vivo* de IL-17h

La IL-17 humana tiene la capacidad de unirse y estimular al receptor IL-17 de ratón, lo que conduce a un incremento y posterior secreción de la quimiocina KC (CXCL1) de ratón. Se emprenden experimentos de variación del tiempo y de la dosis para identificar la dosis óptima de IL-17 humana y el tiempo óptimo para la inducción de KC de ratón. Estos experimentos indican que una dosis de IL-17 humana de 150 μ g/kg y un tiempo de 2 horas después de la administración de IL-17 proporciona niveles máximos de KC en suero de ratón. Los anticuerpos de longitud completa de la presente invención (por ejemplo, Fab 126 o Fab 121 con la HCVR unida operativamente al Fc de IgG₄ humana, SEQ ID NO:260 [o SEQ ID NO: 278] y la LCVR unida operativamente a una región constante de kappa humana, SEQ ID NO: 263 [o SEQ ID NO: 277]) se administran por vía intravenosa a ratones, a 1, 10, 100 y 1000 μ g/kg, una hora antes de una inyección subcutánea de IL-17 humana. A las dos horas después de la administración de IL-17 humana se sacrifican los ratones y se determinan los niveles de KC mediante ELISA, usando un kit disponible en el mercado de acuerdo con las instrucciones del fabricante (KC Quantikine, R&D). Los anticuerpos de isotipo coincidente se usan como controles negativos. Los anticuerpos bloquean la capacidad de IL-17 humana de estimular el receptor de IL-17 de ratón, lo que conduce a la inhibición de un incremento de KC de ratón, de una manera dependiente de la dosis. A una dosis de 20 μ g/ratón en las condiciones descritas, el Acm126 (un anticuerpo de longitud completa que comprende el Fab 126) disminuye el nivel medio de KC aproximadamente cuatro veces, en comparación con un anticuerpo control que no tiene ningún efecto. El Acm 121, a una dosis de 20 μ g/ratón en las condiciones descritas, disminuye el nivel medio de KC aproximadamente tres veces, en comparación con un anticuerpo control.

Ejemplo 8 Mapeo de epítomos

Se usan dos de los anticuerpos anti IL-17 (Fab 126 y Fab 104) para determinar que la humanización y optimización del Fab murino parental (2321, las SEQ ID NO: 261 y 262) no modifica la capacidad de unión a epítomo de los Fab resultantes de la humanización y optimización del parental. Los Fab humanizados optimizados se unen al mismo epítomo que el Fab murino parental, como se determina mediante un ELISA competitivo convencional o mediante análisis de intercambio de H-D y de espectr. de masas para el mapeo de epítomos (véase, por ejemplo, Hoofnagle, A., y col., Methods Mol. Biol. 250:283-298, 2004; Hoofnagle, A., y col., Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct., 32:1-25, 2003; Baerga-Ortiz, A., y col., Protein Sci. 11:1300-8, 2002), por lo tanto, se esperaría que los Fab 1-132 de la invención obtenidos del mismo Fab parental se unan al mismo epítomo.

Usando el intercambio de H-D y el ensayo de espectr. de masas (H/DXMS) para mapear el epítomo, se determina que los aminoácidos entre 80 y 89 [ADGNVDYHMN (SEQ ID NO: 266)] de IL-17 humana (SEQ ID NO: 1) están comprendidos dentro del epítomo discontinuo al que se unen los anticuerpos de la invención. DGNVDYH (SEQ ID NO: 267) es una secuencia esencial comprendida dentro del epítomo discontinuo al que se unen los anticuerpos de la invención, a base de la comparación de la variación de la secuencia de IL-17 entre distintas especies y capacidad de unión. El cambio de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 267 en el contexto de la secuencia de IL-17 completa, da como resultado una unión no detectable a la IL-17 modificada por parte de un anticuerpo de la invención. Los anticuerpos de la invención no se unen a IL-17 de rata o ratón a niveles mayores que el anticuerpo de control.

El ensayo H/DXMS se usa para identificar las regiones de IL-17 a las que se unen los anticuerpos de la invención. La tasa de intercambio de hidrógeno de la amida es dependiente de la estructura y de la accesibilidad del disolvente del hidrógeno de la amida. IL-17 libre o IL-17: el complejo de anticuerpos en agua se mezcla con agua deuterada (D₂O) para permitir el intercambio de protones de la amida por deuterio. Los grupos amida de la estructura que participan en la unión a proteínas están protegidos del intercambio y permanecen protonados. Después, estas regiones se identifican mediante proteólisis péptica, acoplada con CL y espectrometría de masas por ionización por electronebulización. La IL-17 humana que contiene una His C-terminal y una etiqueta Flag (IL-17-Flis) se expresa y se purifica a partir de células GS-CHO, usando una columna IMAC. Se transfieren dos alícuotas de 10 μ g (7,7 μ l) de solución de IL-17-Flis a 2 Microcon y se añaden en el Microcon 100 μ g de Acm 104 o Acm 126 (relación molar de IL-17/Acm = 1/2). Se transfieren a otro Microcon veinte μ g de solución de IL-17-Flis y no se añade anticuerpo. Después se añade tampón de PBS 1x a cada Microcon hasta el volumen final de ~180 μ l y se centrifuga a 14.000 g durante 14 min. Después, se añaden 150 ml de tampón de PBS 1x a cada Microcon y se centrifuga a 14.000 g durante 14 min. Estos pasos son necesarios para garantizar que el antígeno libre y el complejo antígeno:anticuerpo estén en condiciones de tampón idénticas.

Se recoge la fracción proteica y el volumen final se ajusta a 50 µl (complejo) u 80 µl (solo IL-17-Flis) con PBS 1x. Se transfieren seis microlitros de IL-17-Flis o complejo de IL-17-Flis y complejo de Acm a un microvial de plástico, y se añaden en el 14 µl de D₂O al 100 %, dando como resultado D₂O al 70 % en la muestra. La solución se incuba a temperatura ambiente durante 10 min. El intercambio se inactiva inmediatamente, se digiere mediante la adición de 20 µl de solución de ácido fórmico al 1 % y 2 µl de solución de pepsina 2 mg/ml, y se incuba a temperatura ambiente durante 30 sec a 0 °C durante 10 min. El producto de digestión se inyecta inmediatamente en una columna de forma manual. Se utilizan para todos los ensayos HPLC 2795 y Micromass LTC Premierde Waters. La corriente de HPLC de la bomba HPLC se conecta a un tubo metálico (aproximadamente 1 ml), a un inyector manual, a una columna C18 Zorbax (2,1x50 mm) que funciona con estos ajustes (temperatura de columna: 0 °C; fase móvil C: ácido fórmico al 0,15 % en H₂O, D: ácido fórmico al 0,12% en ACN; tiempo de ejecución: 23 min). La columna se equilibra con A al 98 % (solución acuosa de ácido fórmico al 0,15 %) y B al 2 % (ácido fórmico en acetonitrilo al 0,12 %) a un caudal de 0,2 ml/min. Se realiza una elución en gradiente de B del 2 % al 10 % durante 0,5 min, después en B al 40 % durante 14,5 min, después en B al 90 % durante 1 min con retención de 2 min, y después se regresa a B al 2 % en 1 min.). La muestra de la HPLC se analiza mediante un espectrómetro de masas operado con estos ajustes (Modo iónico: positivo; intervalo de exploración de masas: 300-2000; voltaje de cono de muestra: 80; flujo del gas de desolvatación (L/h): 700; temp. de desolvatación: 300 °C). El tubo metálico, el asa del inyector y la columna se sumergen en agua helada durante todo el ensayo. El espectro de masas de cada péptido péptico de IL-17 se obtiene después del intercambio de H/D, con o sin un Acm anti IL-17 probado. Para péptidos pequeños, la masa promedio de cada péptido se calcula a base de sus iones isotópicos e intensidades. Para péptidos más grandes, las masas promedio se obtienen a partir de espectros de masas desconvolucionadas después de la calibración interna.

Quando el anticuerpo forma un complejo con IL-17, la región de unión (epítipo) de IL-17 está protegida del disolvente. Esto conduce a tasas de intercambio de hidrógeno de la amida más lentas, en comparación con las de IL-17 sola. Comparando la masa de péptidos de la libre y del complejo después del intercambio de deuterio, los péptidos protegidos por la formación del complejo deberían ser distintos del péptido correspondiente en la IL-17 libre. A continuación, la Tabla 7 enumera las diferencias de masa que se obtienen mediante H/DXMS para péptidos peptídicos de IL-17. Estos péptidos pépticos incluyen toda la secuencia de IL-17-Flis. Como demuestran los datos de la tabla, la diferencia de masa del péptido IL-17-Flis entre el complejo y ella misma es similar para los dos anticuerpos analizados, es decir, se unen al mismo epítipo. Se encuentra una gran diferencia de masa para el péptido péptico 24-87+117-133 (es decir, los aminoácidos 24 a 87 y 117 a 133 de IL-17) (estos dos péptidos están conectados a través de un enlace disulfuro) y 66-87+117-134, lo que sugiere que los restos dentro de estas regiones están involucrados en la unión. Dado que esos péptidos pépticos son bastante grandes, son necesarias otras digestiones enzimáticas para delimitar los restos de aminoácido específicos implicados en la unión. Además de estos datos, los anticuerpos de la invención no se unen a otro miembro de la familia IL-17 (IL-17 B, C, D, E y F) y tampoco se unen a IL-17 de ratón o de rata. Estos datos, junto con la comparación de secuencias y el examen del modelo estructural de homología de IL-17, sugieren que los restos 80-89 están comprendidos dentro de un epítipo de IL-17 no lineal, al que se unen los anticuerpos de la invención.

Tabla 7

Péptido péptico	IL-17-Flis + Acm 104		IL-17-Flis + Acm 126	
	Prom. (n=3)	DT	Prom. (n=3)	DT
1-23+98-116	-0,36	0,61	-0,78	0,59
24-43	-0,79	0,13	-0,44	0,65
27-42	-0,56	0,17	-0,56	0,38
24-65	-1,32	0,54	-1,17	0,19
54 a 65	-0,17	0,37	-0,53	0,25
24-87+117-133	-3,60	0,38	-4,09	0,29
66-87+117-134*	-1,94		-2,38	
88-97	-0,30	0,08	-0,29	0,14
111-116	-0,08	0,07	-0,17	0,08
135-151	-0,14	0,03	-0,12	0,12

Nota: la delta de masa se obtiene restando una masa de péptido péptico de IL-17-Flis promedio solo de la masa de péptido de IL-17-Flis promedio correspondiente y del complejo de anticuerpo.
 * Estos datos son de una digestión de 10 min a 0 °C (n=1). Todos los demás son de digestión ambiental durante 0,5 min.

Ejemplo 9 Expresión de IL-17 en tejidos cancerosos

Se analizan diversos lisados celulares no cancerosos y cancerosos humanos para analizar la presencia de la proteína IL-17. Los tejidos (trozos de aproximadamente 50-100 mg) se congelan instantáneamente en hielo seco, se descongelan en hielo y se lisan en 350 µl de tampón TPER (Pierce n.º 78510), que incluye inhibidores de proteasas (Pierce n.º 78410) e inhibidores de fosfatasa, en tubos que contienen perlas de lisis cerámicas (Qbiogene n.º 6913-

050; perlas de cerámica de 1,4 mm en tubos de 2,0 ml). Los tubos se colocan en hielo durante 5-10 min y después se centrifugan a 13.000 x gravedad durante 10 min a 4 °C, y el material se transfiere a tubos nuevos para eliminar los residuos. Se vuelve a centrifugar como se ha descrito y transfiere a un tubo nuevo. La concentración de proteína se determina usando el procedimiento con BSA convencional. Las muestras se analizan en cuanto a IL-17 usando un kit de ELISA para IL-17 comercial, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (R&D n.º DY317, usando el tampón de lavado, la solución de sustrato y la solución de detención de BioFX Labs). Los niveles de IL-17 se normalizan con respecto a la concentración de proteína total. Los niveles de IL-17 aumentan entre dos y tres veces en el tejido de colon canceroso (60 muestras analizadas), en comparación con el tejido de colon normal (63 muestras analizadas). Los niveles de IL-17 aumentan en promedio tres a cuatro veces en el tejido de riñón canceroso (21 muestras analizadas), en comparación con el tejido de riñón normal (21 muestras analizadas). Los niveles de IL-17 en tejido de próstata canceroso (44 muestras analizadas) aumentan en comparación con el tejido de próstata normal (7 muestras analizadas). Los niveles de IL-17 no ascendieron en otros tipos de tejido tumoral analizados, incluyendo de mama, cuello, pulmón, laringe, tiroides, lengua, ovario y cerebro.

Ejemplo 10 Activación de IL-17 de microglíocitos

La IL-17 induce que una línea de microglíocitos de cerebro murino (BV-2) secrete IFN e IL-12p70. La línea de microglíocitos murinos BV-2 [obtenida de Scios, con permiso de Elisabeta Blasi (Microbiology University of Perugia, Italia) quien las aisló originalmente (E. Blasi y col., J. Immunology 1990, 27:229-237)], se cultivaron en matraces de cultivo de tejidos recubiertos de poli-D-lisina, hasta no más del 60 % de confluencia en DMEM con alta glucosa (Invitrogen n.º 31053-028) con L-glutamina 2 mM (Invitrogen/GIBCO n.º 25030-081), SFB al 10 % (inactivado por calor; Invitrogen/GIBCO n.º 10082-147), piruvato de sodio 1 mM (Invitrogen/GIBCO n.º 11360-070), Normocina 100 µg/ml (InvivoGen) a 37 °C, CO₂ al 5 %.

El día 0 del ensayo, las células BV-2 se enjuagaron (PBS de Dulbecco sin Ca²⁺ y Mg²⁺; Invitrogen), se desprendieron (tripsina al 0,25 % + EDTA), seguido de la inactivación de la tripsina, después se centrifugó (500 Xg durante 5 min. a TA). El sedimento celular resultante se vuelve a suspender a una densidad celular de 7.000 células/100 µl de medio de cultivo. Se dispensan 100 µl de suspensión celular en 60 pocillos internos distintos de placas de 96 pocillos tratadas para cultivo de tejidos recubiertas con poli-D-lisina. Las placas se incuban como se describe, durante aprox. 48 h antes del tratamiento con IL-17.

El día 2 del ensayo, la IL-17 de ratón recombinante (IL-17r) (sin vehículo; R&D Systems); reconstituida en PBS de Dulbecco estéril sin Ca²⁺ y Mg²⁺, se diluye a 1,5 µg/ml (la concentración de prueba más alta) en medio de cultivo en una placa de polipropileno. La IL-17 de ratón se diluye adicionalmente en serie en la placa de polipropileno. Un control positivo es LPS diluido en medio de cultivo a 1 µg/ml (la concentración de prueba más alta). El medio de ensayo se usa como control negativo. El medio se aspira de las células suavemente antes de añadir los tratamientos (150 µl/pocillo). El análisis se lleva a cabo por triplicado (3 pocillos por tratamiento). Las distintas placas por duplicado se incuban durante 24 h o 48 h a 37 °C, CO₂ al 5 %.

En el día 3 y en el día 4 del ensayo se centrifugan las placas (500 Xg durante 5 min. a TA), después, los medios de cultivo celular se transfieren a placas de polipropileno de 96 pocillos, que se sellan y congelan (-80 °C). Las muestras de medio se descongelan y se someten a ensayo en cuanto a los niveles de citoquinas y quimiocinas, con un kit múltiple murino para 22 determinaciones (Linco), según las instrucciones del fabricante (excepto porque: una placa de filtro de policarbonato de pared negra (Millipore) reemplaza la placa de filtro incluida en el kit). La fluorescencia se lee en un instrumento Luminex® (50 cuentas por conjunto de cuentas, ajuste de ganancia de RP1 bajo). Los datos se muestran a continuación en la Tabla 8.

Las curvas patrón se obtienen usando un ajuste logístico de cuatro o cinco parámetros. Los valores de IFNγ e IL-12p70 (pg/ml) se determinan a partir de las curvas patrón, usando técnicas estadísticas convencionales.

Tabla 8

24 horas después del tratamiento con IL-17		
conc. de IL-17r, µg/ml	PROM. IFNγ, pg/ml	PROM. IL-12p70, pg/ml
1,5	125,87	65,58
0,375	123,89	59,63
0,0938	125,61	67,87
0,0059	58,91	38,12
0,0015	18,78	12,34
control de solo medio	por debajo del límite de detección	por debajo del límite de detección
LPS, 1 µg/ml	5,11	51,11
LPS, 0,25 µg/ml	5,07	49,00

(continuación)

48 horas después del tratamiento con IL-17		
conc. de IL-17r, µg/ml	PROM. IFN γ , pg/ml	PROM. IL-12p70, pg/ml
1,5	134,38	61,48
0,375	124,99	58,65
0,0938	119,96	58,15
0,0059	47,07	27,87
0,0015	13,97	9,44
control de solo medio	por debajo del límite de detección	por debajo del límite de detección
LPS, 1 µg/ml	5,20	46,37
LPS, 0,25 ng/ml	4,30	36,36

Ejemplo 11 Modelo de inducción con DSS del trastorno del colon irritable

La EII es una enfermedad inflamatoria crónica que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Los niveles de proteína de IL-17 están significativamente elevados en los sueros y en los tejidos de colon tanto en la colitis ulcerosa como en los pacientes con enfermedad de Crohn. Sin embargo, la IL-17 no es detectable en los sueros de individuos normales o de pacientes con colitis infecciosa o colitis isquémica. El modelo de DSS (dextrano sulfato de sodio) es uno de los modelos preclínicos más antiguos y representativos de la enfermedad del colon irritable (ECI). En el modelo de DSS (véase, por ejemplo, FASEB Journal. 2004;18:1550-1552) se inducen lesiones inflamatorias agudas y crónicas. Los ratones tienen un alto grado de uniformidad de las lesiones, con pérdida de peso corporal y de la longitud del colon. Es reproducible con respecto a la evolución temporal y la gravedad entre ratones individuales. Para la inducción de la enfermedad, los ratones reciben DSS de 30-40 Kd al 5 % en el agua para beber durante 7 días. Se observan alrededor del día 8 el índice de actividad de enfermedad (DAI, por sus siglas en inglés, *disease activity index*), incluyendo hemocult positivo o hemorragia rectal, heces sueltas y pérdida de peso corporal (5-8 %). Los pesos corporales de los ratones se controlan todos los días durante 2 semanas. Los ratones se sacrifican desde aproximadamente el día 12 hasta aproximadamente el día 15. La proteína IL-17 está significativamente aumentada en el colon tratado con DSS frente al colon no tratado. El tratamiento con anticuerpo frente a IL-17 puede reducir el índice de actividad de enfermedad.

Ejemplo 12 Modelo de EAE para esclerosis múltiple

La EAE es una enfermedad desmielinizante mediada por linfocitos T CD4+ del sistema nervioso central (SNC) que sirve como modelo para la EM en seres humanos. Los mecanismos patogénicos del desarrollo de la EAE incluyen la activación de linfocitos T específica de antígeno y la diferenciación Th1, seguido de la infiltración de linfocitos T y macrófagos en el SNC. La IL-17 contribuye a la patología de la esclerosis múltiple (EM). El análisis por micromatrices de lesiones de EM de pacientes humanos ha demostrado un aumento de IL-17 (Lock, y col. Nat. Med. 8:500-508, 2002). Las células mononucleares (CMN) que expresan ARNm de IL-17 en sangre y líquido cefalorraquídeo están significativamente elevadas en número en pacientes con EM y han detectado números mayores de CMN en sangre que expresan ARNm de IL-17 durante agravamiento clínico de la EM, en comparación con la remisión (Matusevicius, y col. Multiple Sclerosis. 5:1-1-104, 1999). La EAE se suprime significativamente en ratones genosuprimidos para IL-17 (Nakae y col., J. Immun. 171:6173-6177).

El ejemplo descrito en este caso demuestra que la proteína IL-17 está aumentada en la médula espinal de ratones con EAE y que el tratamiento con un anticuerpo anti IL-17 murina reduce la puntuación de la EAE en el modelo de EAE activa. Para la inducción de la enfermedad, se inmunizaron por vía subcutánea ratones C57BL/6 de 8-9 semanas en el día 0 con (i) 200 µl de toxina pertussis (TP) 5 mg/ml y adyuvante completo de Freund (ACF) o (ii) TP, ACF y MOG35-55 (glucoproteína de mielina de oligodendrocitos emulsionada en ACF que contiene *Mycobacterium tuberculosis* inactivado por calor 5 mg/ml) 300 µg/200. El día 2 los ratones se tratan otra vez con TP. Los ratones se puntúan a lo largo del estudio en cuanto a los niveles de parálisis. La enfermedad se espera en el grupo que recibe GMO. Se administra a los ratones un anticuerpo monoclonal IgG1 de rata anti IL-17 murina o un anticuerpo de control de isotipo, en los días 1, 7 y 15 (BD Biosciences para anticuerpo anti IL-17 de rata anti murino). Los ratones que reciben GMO se sacrifican cuando la puntuación clínica llega a entre 1-3 (en una escala de 0-4); esto es entre los días 14-31 para el estudio 1, en la Tabla 9 a continuación, y entre los días 14-16 para el estudio 2, en la Tabla 10 a continuación. Los signos clínicos de la enfermedad se desarrollan alrededor del día 10. Al menos 2 examinadores puntúan a los animales individuales de forma independiente y con ocultación de la identidad de los grupos de tratamiento, de acuerdo con la gravedad clínica de la enfermedad del SNC. El grado 0 es normal; el grado 1 es cola completamente floja; el grado 2 es debilidad parcial unilateral de extremidad trasera; el grado 3 es parálisis completa de extremidad trasera y el grado 4 es moribundo. (véase J. Exp. Med. 194: 873-881,2001). Un ratón de control se sacrifica el mismo día que un ratón tratado con GMO. Las médulas espinales se aíslan en el momento del sacrificio y se congelan rápidamente para usarlas para el análisis de la proteína IL-17 mediante ELISA. El grupo de tratamiento con anticuerpo frente a IL-17 tiene puntuaciones de enfermedad significativamente menores, en comparación con el grupo de control de isotipo.

5 Los lisados de cada médula espinal completa se preparan en 1 ml (estudio 1, en la Tabla 9 a continuación) o 0,4 ml (estudio 2 en la Tabla 7 a continuación) de reactivo de extracción de proteínas TPER (Pierce n.º 78510) con inhibidores de proteasa completos (Roche Applied Science n.º 11697498), en tubos de 2 ml que contienen perlas de cerámica (matriz de lisis D, QBiogene n.º 6913050) y un instrumento FastPrep (Bio101) durante 30 segundos, a una escala de 5,5. Después de la lisis, las muestras se centrifugan (5 min. a 14.000 rpm en una microcentrífuga) para eliminar los residuos. Los sobrenadantes se transfieren a tubos de microcentrífuga nuevos. La concentración de proteína total en cada lisado se determina con un kit de ensayo de proteína BCA (Pierce n.º 23225), usando el protocolo de microplaca del fabricante. Los lisados se congelan y almacenan a -80 °C.

10 Después de descongelar los lisados en hielo y de clarificar por centrifugación, los niveles de IL-17 de los ratones se miden en muestras no diluidas mediante ELISA (R&D Quantikine n.º M1700), según las instrucciones del fabricante. Las curvas patrón se obtienen usando un ajuste logístico de cuatro parámetros. Los valores de IL-17 se determinan a partir de las curvas patrón, usando técnicas estadísticas convencionales. En las Tablas 9 y 10 a continuación, los niveles de IL-17 se normalizan con respecto a la concentración de proteínas en cada muestra y se expresan como pg de IL-17/ml de proteína total en cada lisado. Como demuestran los datos de las tablas, En los ratones con EAE se detectaron niveles aumentados de IL-17.

Tabla 9

ESTUDIO 1				
GRUPO	INTERVALO DE VALORES DE IL-17r, pg/mg	IL-17r PROM., pg/mg (+/- DT)	INTERVALO DE PUNTUACIONES CLÍNICAS EN EL MOMENTO DEL SACRIFICIO	PUNT. CLÍN. PROM. EN EL MOMENTO DEL SACRIFICIO (+/- DT)
Sin tratamiento previo (n=7)	3,63 - 10,06	5,19 +/- 0,87	N/E	N/E
AFC (n=14)	3,16 - 7,51	4,31 +/- 0,33	N/E	N/E
AFC+GMO (n=14)	4,12 - 16,62	8,57 +/- 1,01	0,9 - 3,0	1,74 +/- 0,20

Todos los valores del ELISA de IL-17 estaban dentro del intervalo de detección del ELISA, promedio de los duplicados

Tabla 10

ESTUDIO 2				
GRUPO	INTERVALO DE VALORES DE IL-17r, pg/mg	IL-17r PROM., pg/mg (+/- DT)	INTERVALO DE PUNTUACIONES CLÍNICAS EN EL MOMENTO DEL SACRIFICIO	PUNT. CLÍN. PROM. EN EL MOMENTO DEL SACRIFICIO (+/- DT)
AFC (n=6)	1,88 - 2,78	2,24 +/- 0,14	N/E	N/E
AFC+GMO (n=8)	1,78 - 5,42	3,34 +/- 0,45	2,75 - 3,20	2,94 +/- 0,06

20 Todos los valores del ELISA de IL-17 estaban dentro del intervalo de detección del ELISA, promedio de los duplicados

Ejemplo 13 Modelo de artritis inducida por colágeno

25 La artritis inducida por colágeno (AIC) es un modelo de roedor ampliamente utilizado para la artritis reumatoide ("AR") y tiene características histopatológicas en común con la AR humana. La artritis experimental, inducida en ratones DBA/1 mediante la inmunización y refuerzo con emulsiones de colágeno tipo II, es una enfermedad poliarticular caracterizada por la inflamación de las articulaciones pequeñas y la erosión progresiva del cartílago y el hueso (Trentham, D, y col., J. Exp. Med. 146:857-858, 1977). Recientemente, Lubberts, y col., (arthritis & Rheumatism, 50:650-659, 2004; incorporado en el presente documento) demostraron que el anticuerpo policlonal de conejo anti IL-17 murina, administrado al inicio o en una fase posterior de la AIC murina, mejora los signos clínicos de la artritis.

30 En el modelo de AIC, los ratones a los que se proporciona una única inyección de Acm IgG2a de rata anti IL-17 murina por vía intraperitoneal (8 mg/kg de R&D, MAB421 clon 50104.11) muestran puntuaciones clínicas significativamente más bajas que los ratones a los que se les inyecta 16 mg/kg de IgG2a de rata de control. El

reactivo de fase aguda, la Proteína reactiva con (RPC), es un índice aceptado de actividad de enfermedad en pacientes con AR. De forma similar a ña PRC, la proteína amiloide sérica (PAS) murina sirve como un indicador de enfermedad en el modelo de AIC murino (Bliven, M., y col., *Arthritics & Rheumatism*, 29:1131-1138, 1986). En animales tratados con 8 mg/kg de anti IL-17 murina, los niveles de PAS fueron significativamente menores que en aquellos tratados con anticuerpo de control. Además, la disminución en las puntuaciones clínicas y los valores de PAS son comparables a un grupo anti IL-1 β de ratón (8 mg/kg), usado como control positivo. Para finalizar, está presente una reducción significativa de la inflamación sinovial con anticuerpo 8 mg/kg y la reabsorción ósea con anticuerpo 16 mg/kg, en comparación con la de los ratones tratados con anticuerpo de control. En el modelo AIC se puede llevar a cabo un estudio de respuesta a la dosis con anticuerpo anti IL-17 murina (por ejemplo, a 0,1, 1 y 8 mg/kg). Las puntuaciones clínicas para el anti IL-17 murina de rata presentan una tendencia del grado de respuesta a la dosis. Se puede realizar un ensayo similar en monos cinomolgos como modelo para AR, usando un anticuerpo de la invención.

Ejemplo 14 Purificación de Acm anti IL-17

Se incorpora de forma estable un vector que expresa un Acm de la invención en una célula hospedadora apropiada, (por ejemplo, células CHO DG44 (dhfr-) (Chasin) o células NSO), usando procedimientos convencionales, y se purifica usando una columna de afinidad de Proteína A. En resumen, se aplica medio condicionado clarificado a una columna HiTrap rProtein A Sepharose FF de 5 ml (Amersham Biosciences) que se ha equilibrado con PBS (pH 7,4). La columna se lava con 5 volúmenes de columna de tampón de equilibrado a un caudal de 110 cm/h, para lavar los componentes de unión no específicos. El anticuerpo unido se eluye usando un gradiente de pH lineal (tampón de fosfato de sodio 0,1 M, pH 6,8 a tampón de citrato de sodio 0,1 M, pH 2,5). Se recoge el pico de proteína principal de la elución y se ajusta a pH neutro con tampón Tris 1 M (pH 8,5). El conjunto de proteína se concentra a 1-2 mg/ml, usando una membrana Vivaspin 10K (Vivasciences) y se esteriliza por filtración (0,45 μ m) antes del almacenamiento a 4 °C.

Para preparaciones grandes de un Acm de la invención, el concentrado sin células se purifica mediante tres columnas de cromatografía secuenciales (de Proteína A, de intercambio de aniones y de cromatografía de interacción hidrófoba). La pureza del Acm después de estas etapas de cromatografía es mayor al 99 %, según se evalúa mediante cromatografía analítica de exclusión por tamaño. El Acm se intercambia en un tampón, como se enumera a continuación, dependiendo de la concentración del anticuerpo. Los resultados de estabilidad química indican un pH preferente de entre 6,0 y 7,0 (incluidos); aunque para preparaciones de 20 mg/ml el pH puede ser de entre 5,5 y 7,0 (incluidos, por ejemplo, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6., o 7,0). Para productos liofilizados, es preferente un nivel de cloruro de sodio de 90-30 mM (90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35 o 30 mM, o cualquier valor entre 30 y 90 mM), mientras que para una formulación líquida (por ejemplo, para administrarse por vía subcutánea) es preferente un nivel de cloruro de sodio de 100 - 150 mM (100, 110, 120, 130, 140 o 150 mM, o cualquier valor entre 100 y 150 mM). Después, el producto se concentra a una concentración final de aproximadamente 10, 20 o 25 mg/ml (alternativamente mayor, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 mg/ml o mayor), y se esteriliza por filtración. El producto filtrado se puede congelar inmediatamente a -70 °C o se puede liofilizar. Para una formulación liofilizada estable, se requiere una proporción de pesos mínima del anticuerpo con respecto al lioprotector (por ejemplo, sacarosa o trehalosa) de 1:2, pero no se requiere para una formulación líquida. De forma adicional, se añade tensioactivo, es decir, polisorbato-80, al 0,02 % (p/v), a las formulaciones en solución y a las soluciones a liofilizar. Antes de la administración, el material liofilizado se resuspende en agua estéril para inyección o en cloruro de sodio al 0,9 % estéril.

Tabla 11

conc. de Acm	Tampón	pH	NaCl (mM)
10 mg/ml	citrato (Na) 10 mM	6,0	30,50-150
20 mg/ml	citrato 10 mM	5,5	50-150
20 mg/ml	citrato 10 mM	6,0	50-150
20 mg/ml	citrato 10 mM	6,5	50-150
20 mg/ml	citrato 10 mM	7,0	50-150
20 mg/ml	histidina 10 mM	6,5	150
>50 mg/ml	citrato 10 mM	5,5	50-150
>50 mg/ml	citrato 10 mM	6,0	50-150
>50 mg/ml	citrato 10 mM	6,5	50-150
>50 mg/ml	histidina 10 mM	6,5	150

Ejemplo 15 Semivida de los anticuerpos *in vivo*

La farmacocinética sérica de los anticuerpos de la invención (por ejemplo, los Acm 126 y 121 [región Fc de IgG4 con Fab 126 o 121, respectivamente]) se determinan después de la administración intravenosa o subcutánea en monos cinomolgo macho. Las concentraciones de los anticuerpos en el suero se determinan usando un antígeno de ELISA de captura de ensayo convencional, en el cual las placas se recubren con IL-17 humana y se detectan el anticuerpo

sérico unido usando un anticuerpo secundario anti IgG₄. Después de la administración intravenosa de 1 mg/kg, el Acm 126 se elimina con una semivida media de 6,5 días y el Acm 121 se elimina con una semivida media de aproximadamente 11 días. Después de la administración subcutánea de 1 mg/kg, el Acm 126 tiene una semivida media de eliminación de 10,3 días y el Acm 121 tiene una semivida de eliminación media de 13 días.

5 **Ejemplo 16 Modelo de xenoinjerto de tumor**

Para establecer modelos de xenoinjertos tumorales con los que probar la actividad antitumoral de los anticuerpos anti IL-17 de la invención, se mezclan 5 millones de células de carcinoma colorrectal HCT116 con Matrigel y se inyectan por vía subcutánea en el flanco izquierdo de ratones hembra atímicos (nu/nu) de 56 semanas (Charles River Laboratories, Wilmington, MA). Los ratones se tratan mediante inyección subcutánea cada 7 días con anticuerpos de control (por ejemplo, IgG4 humana e IgG1 de ratón), anti IL-17 humana 4 mg/kg, anti IL-17 de ratón 8 mg/kg o una combinación de anti IL-17 humana 4 mg/kg y anti IL-17 de ratón 8 mg/kg, durante 4 semanas. La primera administración de anticuerpos comienza un día antes de implantar las células. Los tumores se miden dos veces por semana con un calibrador y el peso corporal se controla dos veces por semana. Se recoge plasma de cada ratón en el día 34 y se miden los niveles de KC usando un kit de ELISA para KC, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (R&D System). En comparación con los ratones inyectados con IgG de control, los ratones tratados con la combinación de anticuerpo anti IL-17 humana y anticuerpo anti IL-17 de ratón han reducido significativamente el volumen tumoral. Además, los ratones tratados tanto con anticuerpo anti IL17 humana como con anticuerpo anti IL17 murina han disminuido drásticamente la KC plasmática. Los ratones tratados con anticuerpo anti IL17 humana 4 mg/kg o anticuerpo anti IL17 de ratón 8 mg/kg no mostraron una reducción significativa de los volúmenes tumorales y de los niveles plasmáticos de KC. Los datos se muestran en las Tablas 12 y 13 en el presente documento.

Para medir en los tumores el nivel de IL17, los tumores de los modelos de xenoinjerto de ratón se preparan principalmente como se describe en el Ejemplo 9. Para la medición de proteínas, los lisados tumorales se diluyen 1:10 en TPER + Halt 1X en una placa de polipropileno de 96 pocillos de dilución. La concentración de proteína se determina usando el protocolo de microplaca del ensayo de proteínas Coomassie Plus (Pierce n.º 23236). El patrón de BSA se diluye en TPER + Halt. Los niveles de proteína IL-17 se determinan usando kits de ELISA para IL-17 humana y de ratón de R&D System, según las instrucciones del fabricante (DuoSet ELISA para IL-17 humana, R+D Systems, N.º Cat. DY317; ELISA de IL-17 de ratón, R+D System, N.º Cat. 421). Tanto la IL-17 humana como la de ratón aumentaron en los tumores de los modelos de xenoinjerto de tumor de colon HCT116 y HT29, en comparación con el modelo de xenoinjerto de tumor de pulmón H460.

Tabla 12 Volumen tumoral

(n=10)		
Tiempo, días (posimplantación de células HCT-116)	controles de isotipo de IgG1 de rata + IgG4 humana (MEDIA +/- DT)	anti IL-17 de ratón + anti IL-17 humana (MEDIA +/- DT)
8	101,4 +/- 6,7	91,5 +/- 9,4
14	149,2 +/- 9,2	123,9 +/- 16,2
17	162,1 +/- 12,4	134,6 +/- 14,7
20	177,7 +/- 17,1	152,8 +/- 18,7
24	279,2 +/- 22,8	222,4 +/- 35,4
28	323,3 +/- 22,5	244,6 +/- 32,8
31	405,8 +/- 33,4	275,1 +/- 36,6
34	537,7 +/- 50,7	339,8 +/- 46,3

El volumen tumoral se calcula utilizando el procedimiento LogVol,AR

Tabla 13 Niveles plasmáticos de quimiocina KC 35 días posimplantación

(n=10)		
GRUPO	INTERVALO DE VALORES DE KC, pg/ml	PROM. KC, pg/ml (+/- DT)
IgG1 de rata + humana	76,3 - 168,4	112,5 +/- 10,0
Controles de isotipo de IgG4		
Anti IL-17 de ratón + anti IL-17 humana	55,6 - 110,5	84,7 +/- 5,7
PROM. PORCENTUAL DIFERENCIA DE KC (grupo de anti IL-17 en comparación con el grupo de control de isotipo): - 24,7 %		

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eli Lilly and Company
 <120> ANTICUERPOS ANTI IL-17
 <130> X17062A EP
 5 <150> 06846464.3
 <151> 05-12-2006
 <150> 60/801.948
 <151> 19-05-2006
 10 <150> 60/749.953
 <151> 13-12-2005
 <160> 284
 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 15 <211> 155
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 1

Met Thr Pro Gly Lys Thr Ser Leu Val Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ser
 1 5 10 15

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

Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn
 35 40 45

Leu Asn Ile His Asn Arg Asn Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser
 50 55 60

Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu
 65 70 75 80

Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His
 85 90 95

Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser
 100 105 110

Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His
 115 120 125

Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu Glu Lys Ile Leu Val ser Val Gly Cys
 130 135 140

Thr Cys Val Thr Pro Ile Val His His Val Ala
 145 150 155

20 <210> 2
 <211> 178
 <212> PRT

ES 2 672 221 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

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

5 <210> 3
 <211> 196
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 3

ES 2 672 221 T3

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

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 Gln Ala Pro Pro
 35 40 45

His Leu Ile Ala Arg Gly Ala Lys Trp Gly Gln Ala Leu Pro Val Ala
 50 55 60

Leu Val Ser Ser Leu Glu Ala Ala Ser His Arg Gly Arg His Glu Arg
 65 70 75 80

Pro Ser Ala Thr Thr Gln Cys Pro Val Leu Arg Pro Glu Glu Val Leu
 85 90 95

Glu Ala Asp Thr His Gln Arg Ser Ile Ser Pro Trp Arg Tyr⁻ Arg Val
 100 105 110

Asp Thr Asp Glu Asp Arg Tyr Pro Gln Lys Leu Ala Phe Ala Glu Cys
 115 120 125

Leu Cys Arg Gly Cys Ile Asp Ala Arg Thr Gly Arg Glu Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Asn Ser Val Arg Leu Leu Gln Ser Leu Leu Val Leu Arg Arg Arg
 145 150 155 160

Pro Cys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Leu Pro Thr Pro Gly Ala Phe Ala
 165 170 175

Phe His Thr Glu Phe Ile His Val Pro Val Gly Cys Thr Cys Val Leu
 180 185 190

Pro Arg Ser Val
 195

<210> 4
 <211> 202
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 4

ES 2 672 221 T3

Met Leu Val Ala Gly Phe Leu Leu Ala Leu Pro Pro Ser Trp Ala Ala
1 5 10 15

Gly Ala Pro Arg Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Pro Arg Gly Cys Ala
20 25 30

Asp Arg Pro Glu Glu Leu Leu Glu Gln Leu Tyr Gly Arg Leu Ala Ala
35 40 45

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

Gln Ala Arg Asn Ala Ser Cys Pro Ala Gly Gly Arg Pro Ala Asp Arg
65 70 75 80

Arg Phe Arg Pro Pro Thr Asn Leu Arg Ser Val Ser Pro Trp Ala Tyr
85 90 95

Arg Ile Ser Tyr Asp Pro Ala Arg Tyr Pro Arg Tyr Leu Pro Glu Ala
100 105 110

Tyr Cys Leu Cys Arg Gly Cys Leu Thr Gly Leu Phe Gly Glu Glu Asp
115 120 125

Val Arg Phe Arg Ser Ala Pro Val Tyr Met Pro Thr Val Val Leu Arg
130 135 140

Arg Thr Pro Ala Cys Ala Gly Gly Arg Ser Val Tyr Thr Glu Ala Tyr
145 150 155 160

Val Thr Ile Pro Val Gly Cys Thr Cys Val Pro Glu Pro Glu Lys Asp
165 170 175

Ala Asp Ser Ile Asn Ser Ser Ile Asp Lys Gln Gly Ala Lys Leu Leu
180 185 190

Leu Gly Pro Asn Asp Ala Pro Ala Gly Pro
195 200

<210> 5
<211> 177
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 5

5

ES 2 672 221 T3

Met Arg Glu Arg Pro Arg Leu Gly Glu Asp Ser Ser Leu Ile Ser Leu
 1 5 10 15

Phe Leu Gln Val Val Ala Phe Leu Ala Met Val Met Gly Thr His Thr
 20 25 30

Tyr Ser His Trp Pro Ser Cys Cys Pro Ser Lys Gly Gln Asp Thr Ser
 35 40 45

Glu Glu Leu Leu Arg Trp Ser Thr Val Pro Val Pro Pro Leu Glu Pro
 50 55 60

Ala Arg Pro Asn Arg His Pro Glu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asp Gly
 65 70 75 80

Pro Leu Asn Ser Arg Ala Ile Ser Pro Trp Arg Tyr Glu Leu Asp Arg
 85 90 95

Asp Leu Asn Arg Leu Pro Gln Asp Leu Tyr His Ala Arg Cys Leu Cys
 100 105 110

Pro His Cys Val Ser Leu Gln Thr Gly Ser His Met Asp Pro Arg Gly
 115 120 125

Asn Ser Glu Leu Leu Tyr His Asn Gln Thr Val Phe Tyr Arg Arg Pro
 130 135 140

Cys His Gly Glu Lys Gly Thr His Lys Gly Tyr Cys Leu Glu Phe Phe
 145 150 155 160

Leu Tyr Arg Val Ser Leu Ala Cys Val Cys Val Arg Pro Arg Val Met
 165 170 175

Gly

<210> 6
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 6

Met Val Lys Tyr Leu Leu Leu Ser Ile Leu Gly Leu Ala Phe Leu Ser
 1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Arg Lys Ile Pro Lys Val Gly His Thr Phe Phe Gln

ES 2 672 221 T3

20 25 30

Lys Pro Glu Ser Cys Ser Met Ser Arg Asn Ile Glu Ser Arg Ser Thr
 35 40 45

Ser Pro Trp Asn Tyr Thr Val Thr Trp Asp Pro Asn Arg Tyr Pro Ser
 50 55 60

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

Gly Lys Glu Asp Ile Ser Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Thr
 85 90 95

Leu Val Val Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser Val Ser Phe Gln Leu
 100 105 110

Glu Lys Val Leu Val Thr Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Val Ile
 115 120 125

His His Val Gln
 130

5
 <210> 7
 <211> 158
 <212> PRT
 <213> *Mus sp.*
 <400> 7

Met Ser Pro Gly Arg Ala Ser Ser Val Ser Leu Met Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Ser Leu Ala Ala Thr Val Lys Ala Ala Ala Ile Ile Pro Gln Ser
 20 25 30

Ser Ala Cys Pro Asn Thr Glu Ala Lys Asp Phe Leu Gln Asn Val Lys
 35 40 45

Val Asn Leu Lys Val Phe Asn Ser Leu Gly Ala Lys Val Ser Ser Arg
 50 55 60

Arg Pro Ser Asp Tyr Leu Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Thr Leu His
 65 70 75 80

Arg Asn Glu Asp Pro Asp Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Gln
 85 90 95

Cys Arg His Gln Arg Cys Val Asn Ala Glu Gly Lys Leu Asp His His
 100 105 110

Met Asn Ser Val Leu Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Lys Arg Glu
 115 120 125

Pro Glu Ser Cys Pro Phe Thr Phe Arg Val Glu Lys Met Leu Val Gly
 130 135 140

Val Gly Cys Thr Cys Val Ala Ser Ile Val Arg Gln Ala Ala
 145 150 155

10
 <210> 8
 <211> 158
 <212> PRT
 <213> *Rattus rattus*
 <400> 8

ES 2 672 221 T3

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

<210> 9
 <211> 153
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*

5

<400> 9

Met Ser Leu Gly Arg Ile Ser Ser Val Ser Leu Leu Leu Leu Cys
 1 5 10 15
 Leu Val Ala Thr Val Lys Asn Gly Ile Ala Met Pro Arg Asn Pro Gly
 20 25 30
 Cys Pro Asn Ala Glu Asp Lys Asn Phe Pro Gln Asn Val Lys Val Ser
 35 40 45
 Leu Asn Ile Leu Asn Lys Ser Val Asn Ser Arg Arg Pro Ser Asp Tyr
 50 55 60
 Tyr Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Thr Leu His Arg Asn Glu Asp Arg
 65 70 75 80
 Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly
 85 90 95
 Cys Val Asn Ala Glu Gly Asn Glu Asp His His Met Asn Ser Val Pro
 100 105 110
 Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Ser Gln His Cys Pro
 115 120 125
 His Ser Phe Arg Leu Glu Lys Met Leu Val Ala Val Gly Cys Thr Cys
 130 135 140
 Val Thr Pro Ile Ile His His Met Ala
 145 150

<210> 10

ES 2 672 221 T3

<211> 155
 <212> PRT
 <213> *Macaca fascicularis*

<400> 10

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

5

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

10

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 11

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

15

<210> 12
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética

20

<400> 12

ES 2 672 221 T3

		Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Ile Asn
		1 5 10
5		<210> 13 <211> 10 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> construcción sintética <400> 13
		Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Leu Asn
		1 5 10
10		<210> 14 <211> 10 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> construcción sintética
15		<400> 14
		Gly Tyr Ser Phe Gly Asp Tyr Asn Met Asn
		1 5 10
20		<210> 15 <211> 10 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> Construcción sintética <400> 15
		Gly Tyr Ser Phe Arg Asp Tyr Asn Met Asn
		1 5 10
25		<210> 16 <211> 10 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> construcción sintética
30		<400> 16
		Gly Tyr Ser Phe Thr Trp Tyr Asn Met Asn
		1 5 10
35		<210> 17 <211> 10 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> construcción sintética
40		<400> 17
		Gly Tyr Ser Phe Asn Asp Tyr Asn Met Asn
		1 5 10
		<210> 18

ES 2 672 221 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> construcción sintética

 <400> 18

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

 <210> 19
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> construcción sintética

 <400> 19

 Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Thr Asn
 1 5 10

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

 20 <220>
 <223> construcción sintética

 <400> 20

 Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr Asn Met Asn
 1 5 10

 <210> 21
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> construcción sintética

 30 <400> 21

 His Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Met Asn
 1 5 10

 <210> 22
 <211> 10
 <212> PRT
 35 <213> Artificial

 <220>
 <223> construcción sintética

 <400> 22

 Gly Tyr His Phe Thr Asp Tyr Asn Met Asn
 1 5 10

 40 <210> 23
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>

ES 2 672 221 T3

<223> construcción sintética

<400> 23

Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr Asn Met Asn
1 5 10

5

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética

10

<400> 24

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

15

<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 25

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr His Leu Gly
1 5 10

20

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

25

<220>
<223> construcción sintética

<400> 26

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

30

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética

<400> 27

35

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

40

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética

<400> 28

ES 2 672 221 T3

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

5 <210> 29
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética
<400> 29

Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

10 <210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> construcción sintética
<400> 30

Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

20 <210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética
<400> 31

Val Ile Asn Pro Ala Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

25 Gly

<210> 32
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> construcción sintética
<400> 32

Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 33

ES 2 672 221 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> construcción sintética

 <400> 33

 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

 <210> 34
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> construcción sintética

 <400> 34

 Tyr Asp Tyr Trp Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10

 <210> 35
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 20 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 35

 Tyr Asp Tyr Trp Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

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

 <220>
 <223> construcción sintética

 30 <400> 36

 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Leu Tyr
 1 5 10

 <210> 37
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> construcción sintética

 <400> 37

 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10

 40 <210> 38
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 672 221 T3

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 38
 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Val Tyr
 1 5 10
 5 <210> 39
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 39
 Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10
 15 <210> 40
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 40
 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Thr Tyr
 1 5 10
 20 <210> 41
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 41
 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10
 25 <210> 42
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 42
 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Pro Tyr
 1 5 10
 30 <210> 43
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 43
 40 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 43

ES 2 672 221 T3

Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10

5 <210> 44
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 44

Tyr Asp Tyr Ser Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10

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

15 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 45

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

20 <210> 46
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 46

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

25 <210> 47
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 47

Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

35 <210> 48
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética

40 <400> 48

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

<210> 49

ES 2 672 221 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> construcción sintética

 <400> 49

 Tyr Asp Tyr Leu Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

 <210> 50
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 10 <223> Construcción sintética

 <400> 50

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

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

 <220>
 20 <223> Construcción sintética

 <400> 51

 Tyr Asp Tyr Ala Pro Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

 <210> 52
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 25 <223> Construcción sintética

 <400> 52

 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr
 1 5 10

 <210> 53
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 30 <223> Construcción sintética

 <400> 53

 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Val Tyr
 1 5 10

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

 35

 40

ES 2 672 221 T3

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 54

Tyr Asp Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5 10

5 <210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Construcción sintética
<400> 55

Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Val Tyr
1 5 10

15 <210> 56
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética
<400> 56

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

20 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> Construcción sintética

ES 2 672 221 T3

<400> 57

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

<210> 58
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

10

<400> 58

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

<210> 59
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

ES 2 672 221 T3

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 59

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

5

<210> 60

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> construcción sintética

<400> 60

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

ES 2 672 221 T3

<210> 61
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 61

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

10 <210> 62
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética

15 <400> 62

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

ES 2 672 221 T3

<210> 63
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 63

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

10 <210> 64
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética

15 <400> 64

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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

ES 2 672 221 T3

85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

- <210> 65
- <211> 119
- <212> PRT
- <213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 65

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

- 10 <210> 66
- <211> 119
- <212> PRT
- <213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética

<400> 66

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

ES 2 672 221 T3

<210> 67
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 67

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

10 <210> 68
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética

15 <400> 68

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

ES 2 672 221 T3

Asn Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 69
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 69

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

10 <210> 70
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 70

ES 2 672 221 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 Tyr Ser Phe Gly Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 71
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 71

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

10

<210> 72
 <211> 119

ES 2 672 221 T3

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética

5 <400> 72

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

<210> 73
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> construcción sintética

<400> 73

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

15 <210> 74
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

ES 2 672 221 T3

<220>

<223> construcción sintética

<400> 74

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

5

<210> 75

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 75

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Thr Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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

ES 2 672 221 T3

85

90

95

Ala Arg Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> construcción sintética

<400> 76

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 Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

10 <210> 77
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> construcción sintética

<400> 77

ES 2 672 221 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 His Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 78
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 78

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

10 <210> 79
 <211> 119

ES 2 672 221 T3

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética

5 <400> 79

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

<210> 80
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> construcción sintética

<400> 80

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

15

ES 2 672 221 T3

<210> 81
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 81

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

<210> 82
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> construcción sintética

<220>
 <223> construcción sintética

15 <400> 82

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

ES 2 672 221 T3

<210> 83
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 83

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

10 <210> 84
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética

15 <400> 84

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

<210> 85

ES 2 672 221 T3

<211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 85

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

<210> 86
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 86

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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

15

ES 2 672 221 T3

85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 87
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética
<400> 87

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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 Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

10 <210> 88
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> construcción sintética
<400> 88

ES 2 672 221 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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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 Tyr Asp Tyr Leu Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 89
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 89

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

10

<210> 90
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

ES 2 672 221 T3

<223> construcción sintética

<400> 90

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

5 <210> 91
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 91

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

ES 2 672 221 T3

<210> 92
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 92

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

10 <210> 93
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética

15 <400> 93

ES 2 672 221 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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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 Tyr Asp Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 94
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 94

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

10

<210> 95
 <211> 119

ES 2 672 221 T3

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

5 <400> 95

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

<210> 96
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> construcción sintética

<400> 96

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

ES 2 672 221 T3

<210> 97
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 97

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

10 <210> 98
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 98

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

<210> 99

ES 2 672 221 T3

<211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética

<400> 99

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

10 <210> 100
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética

<400> 100

ES 2 672 221 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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 101
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 101

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

ES 2 672 221 T3

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

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

Lys 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 Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 102
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> construcción sintética
 <400> 102

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

10 <210> 103
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 672 221 T3

<220>

<223> construcción sintética

<400> 103

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

5

<210> 104

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> construcción sintética

<400> 104

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

<210> 105

<211> 119

ES 2 672 221 T3

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

5 <400> 105

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

<210> 106
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> construcción sintética

<400> 106

ES 2 672 221 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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115

<210> 107

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> construcción sintética

<400> 107

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

ES 2 672 221 T3

<210> 108
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 108

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

10 <210> 109
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 109

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

ES 2 672 221 T3

<210> 110
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> construcción sintética
 <400> 110

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

10 <210> 111
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> construcción sintética

15 <400> 111

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

20 <210> 112
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 672 221 T3

<220>

<223> construcción sintética

<400> 112

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

5

<210> 113

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 113

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

ES 2 672 221 T3

<210> 114
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 114

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

10 <210> 115
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

15 <400> 115

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

ES 2 672 221 T3

<210> 116
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 116

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

10 <210> 117
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

15 <400> 117

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

ES 2 672 221 T3

<210> 118
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 118

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

<210> 119
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 119

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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

ES 2 672 221 T3

85

90

95

Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 120
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 120

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 121
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 121

15

ES 2 672 221 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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 122
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética
<400> 122

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

10 <210> 123
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Construcción sintética
<400> 123

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

20 <210> 124
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética
<400> 124

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

ES 2 672 221 T3

<210> 125
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 125
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15
 <210> 126
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 15 <400> 126
 Arg Ser Ser Gln Ser Val Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15
 <210> 127
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 127
 Val ser ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15
 <210> 128
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 128
 Arg Ser Ser Ala Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15
 <210> 129
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 129
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15
 <210> 130
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 672 221 T3

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 130

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

5 <210> 131
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

10 <400> 131

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

15 <210> 132
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 132

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

<210> 133
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 133

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Phe Leu His
 1 5 10 15

30 <210> 134
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

35 <400> 134

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

<210> 135
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 135

ES 2 672 221 T3

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Arg Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15
 <210> 136
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 136
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15
 10 <210> 137
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <400> 137
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Thr His
 1 5 10 15
 20 <210> 138
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 138
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Ser His
 1 5 10 15
 25 <210> 139
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 139
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr His His
 1 5 10 15
 35 <210> 140
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 40 <400> 140
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15
 <210> 141

ES 2 672 221 T3

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 146

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser Arg Gly Asn Thr Phe Leu His
 1 5 10 15

5 <210> 147
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

10 <400> 147

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser Arg Gly Asn Thr Phe Leu His
 1 5 10 15

15 <210> 148
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 148

20 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Phe Leu His
 1 5 10 15

<210> 149
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 149

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser His Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15

30 <210> 150
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

35 <400> 150

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 151
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 151

ES 2 672 221 T3

		Ile Val Ser Asn Arg Phe Ser 1 5
5	<210> 152 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial	
	<220> <223> Construcción sintética	
	<400> 152	
		Lys Val Ser Asn Arg Phe His 1 5
10	<210> 153 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial	
15	<220> <223> Construcción sintética	
	<400> 153	
		Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser 1 5
20	<210> 154 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial	
	<220> <223> Construcción sintética	
	<400> 154	
25		Lys Val Ser Val Arg Phe Ser 1 5
30	<210> 155 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial	
	<220> <223> Construcción sintética	
	<400> 155	
35		Lys Val Ser Asn Asn Phe Ser 1 5
	<210> 156 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial	
	<220> <223> Construcción sintética	
40	<400> 156	
		Lys Val Asp Asn Arg Phe Ser 1 5
	<210> 157	

ES 2 672 221 T3

	<211> 7 <212> PRT <213> Artificial	
5	<220> <223> Construcción sintética <400> 157	Lys Val Thr Asn Arg Phe Ser 1 5
10	<210> 158 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> Construcción sintética <400> 158	
15		Lys Val Ser Asn Ile Phe Ser 1 5
20	<210> 159 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> Construcción sintética <400> 159	
25		Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser 1 5
30	<210> 160 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> Construcción sintética <400> 160	
35		Lys Val Arg Asn Arg Phe Ser 1 5
40	<210> 161 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial <220> <223> Construcción sintética <400> 161	
40	<210> 162 <211> 7 <212> PRT <213> Artificial	Lys Val Pro Asn Arg Phe Ser 1 5

ES 2 672 221 T3

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 162
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Val
 1 5
 5 <210> 163
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 163
 Lys Val Ser Asn Arg Ile Ser
 1 5
 15 <210> 164
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 164
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Thr
 1 5
 20 <210> 165
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 165
 Lys Val Ser Asn Arg Asn Ser
 1 5
 30 <210> 166
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 166
 Lys Val His Asn Arg Phe Ser
 1 5
 40 <210> 167
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 167

ES 2 672 221 T3

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile
1 5

5 <210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética
<400> 168

Ser Gln Ser Thr His Leu Pro Phe Thr
1 5

10 <210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Construcción sintética
<400> 169

Ser Gln Ser Thr His Tyr Pro Phe Thr
1 5

20 <210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética
<400> 170

25 Ser Gln Ser Thr His Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Construcción sintética
<400> 171

Ser Gln Ser Leu His Val Pro Phe Thr
1 5

35 <210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

40 <400> 172

Ser Gln Ser Thr His Glu Pro Phe Thr
1 5

<210> 173

ES 2 672 221 T3

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 5 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 173

 Asn Gln Ser Thr His Val Pro Phe Thr
 1 5

 <210> 174
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 174

 Ser Gln Thr Thr His Val Pro Phe Thr
 1 5
 15

 <210> 175
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 175

 Ser Gln Ser Met His Val Pro Phe Thr
 1 5
 25

 <210> 176
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética
 30

 <400> 176

 Ser Gln Thr Thr His Leu Pro Phe Thr
 1 5

 <210> 177
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 177

 Ser Gln Ser Thr Ser Leu Pro Phe Thr
 1 5
 40

 <210> 178
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 672 221 T3

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 178

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

5

<210> 179

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 179

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

ES 2 672 221 T3

<210> 180
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 180

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

<210> 181
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 181

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

<210> 182

ES 2 672 221 T3

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 182

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

<210> 183
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 183

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

15

ES 2 672 221 T3

<210> 184
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 184

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

10 <210> 185
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

15 <400> 185

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

ES 2 672 221 T3

<210> 186
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 186

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

<210> 187
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 187

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

<210> 188

ES 2 672 221 T3

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 188

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

<210> 189
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 189

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

15 <210> 190
 <211> 112

ES 2 672 221 T3

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

5 <400> 190

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

<210> 191
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 191

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

15

ES 2 672 221 T3

<210> 192
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 192

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

<210> 193
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 193

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

ES 2 672 221 T3

<210> 194
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 194

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

<210> 195
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 195

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

<210> 196

ES 2 672 221 T3

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 196

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

<210> 197
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 197

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

ES 2 672 221 T3

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

5 <210> 198
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 198

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser His Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

10 <210> 199
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 199

ES 2 672 221 T3

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

<210> 200
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 200

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

<210> 201
 <211> 112
 <212> PRT

10

ES 2 672 221 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 201

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

5

<210> 202

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 202

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

15

<210> 203

<211> 112

<212> PRT

ES 2 672 221 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 203

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

<210> 204

<211> 112

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 204

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

ES 2 672 221 T3

<210> 205
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 205

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

10 <210> 206
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

15 <400> 206

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

<210> 207

ES 2 672 221 T3

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 207

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

<210> 208
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 208

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

15 <210> 209
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 672 221 T3

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 209

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

5

<210> 210

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 210

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

ES 2 672 221 T3

<210> 211
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 211

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

10 <210> 212
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 212

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

20 <210> 213
 <211> 112
 <212> PRT

ES 2 672 221 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 213

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5

<210> 214

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 214

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

15

<210> 215

<211> 112

ES 2 672 221 T3

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

5 <400> 215

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

<210> 216
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 216

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

15 <210> 217

ES 2 672 221 T3

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 217

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

<210> 218
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 218

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

15 <210> 219
 <211> 112

ES 2 672 221 T3

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

5 <400> 219

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 220
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 220

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Asn Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

15

ES 2 672 221 T3

<210> 221
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 221

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

10 <210> 222
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 15 <400> 222

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

ES 2 672 221 T3

<210> 223
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 223

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

10 <210> 224
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

15 <400> 224

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

<210> 225

ES 2 672 221 T3

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 225

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

<210> 226
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 226

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

15

ES 2 672 221 T3

<210> 227
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 227

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

<210> 228
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

15 <400> 228

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

ES 2 672 221 T3

<210> 229
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 229

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

10 <210> 230
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 15 <400> 230

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

<210> 231

ES 2 672 221 T3

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 231

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

<210> 232
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 232

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

15 <210> 233
 <211> 112
 <212> PRT

ES 2 672 221 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 233

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

5

<210> 234

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 234

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

<210> 235

ES 2 672 221 T3

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 235

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

<210> 236
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 236

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

15

ES 2 672 221 T3

<210> 237
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 237

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

<210> 238
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

15 <400> 238

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

<210> 239
 <211> 112

ES 2 672 221 T3

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

5 <400> 239

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

<210> 240
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 240

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

ES 2 672 221 T3

<210> 241
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 241

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

10 <210> 242
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

15 <400> 242

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

<210> 243

ES 2 672 221 T3

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 243

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

<210> 244
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es G o H

20 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> X es S, H o P

25 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> X es T, G, R, N o P

<220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> X es D o W

30 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> X es Y o F

<220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> X es N o H
 5 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> X es M, I, L o T
 10 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X es N, S, G o H
 <400> 244
 Xaa Tyr Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 15 <210> 245
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> X es N, M, A o E
 25 <400> 245
 Val Ile Asn Pro Xaa Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 246
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> X es Y, A o P
 35 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> X es A, S, F, L, H, Y o W
 40 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> X es T o P
 45 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> X es G o S

ES 2 672 221 T3

<220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> X es P, A, V, G, L o T
 5 <400> 246

 Tyr Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Gly Xaa Tyr
 1 5 10

 <210> 247
 <211> 16
 <212> PRT
 10 <213> Artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es R or V
 15

 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> X es S o H
 20

 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (44)..(4)
 <223> X es Q, K, A o R
 25

 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> X es L o V
 30

 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> X es V, K o R
 35

 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> X es S, N, A, R o L
 40

 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X es R, H, N o Y
 45

 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> X es N, R o K
 50

 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> X es T o V

 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> X es Y, F o W

 <220>

<221 > MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> X es L, T, S, H o F
 <400> 247

5 Xaa Ser Xaa Xaa Ser Xaa Xaa His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa His
 1 5 10 15

<210> 248
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

15 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es K o l

20 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> X es T, D, S, A, R, P o H

25 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> X es N, V o T

30 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> X es R, N o l

35 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> X es F, N o l

40 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> X es S, H, V, T o l
 <400> 248

Xaa Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

45 <210> 249
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Construcción sintética

55 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X es S o N

60 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)

ES 2 672 221 T3

<223> X es S o T
 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (44)..(4)
 5 <223> X es T, M o L
 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> X es H o S
 10 <220>
 <221 > MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> X es L, Y, I, V o E
 <400> 249
 15 Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Phe Thr
 1 5
 <210> 250
 <211> 468
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 20 <400> 250
 atgactcctg ggaagacctc attggtgtca ctgctactgc tgctgagcct ggaggccata 60
 gtgaaggcag gaatcacaat cccacgaaat ccaggatgcc caaattctga ggacaagaac 120
 ttccccgga ctgtgatggt caacctgaac atccataacc ggaataccaa taccaatccc 180
 aaaaggctcct cagattacta caaccgatcc acctcacctt ggaatctcca ccgcaatgag 240
 gaccctgaga gatatccctc tgtgatctgg gaggcaaagt gccgccactt gggctgcatc 300
 aacgctgatg ggaacgtgga ctaccacatg aactctgtcc ccatccagca agagatcctg 360
 gtccctgcgca gggagcctcc aactgcccc aactccttcc ggctggagaa gatactgggtg 420
 tccgtgggct gcacctgtgt caccgcatg gtccaccatg tggcctaa 468
 <210> 251
 <211> 462
 <212> ADN
 25 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 251
 atgtcgcttg ggaggatttc atctgtgtca ctgctgctgc tgctgtgttt ggtggctact 60
 gtgaagaatg gaatagcaat gccgcgaaat ccaggatgct caaatgctga ggacaagaac 120
 ttccccgaga atgtaaaagt cagcctgaac atccttaaca agagtgtaaa ttccccgaagg 180
 ccttcagact actacaatcg atctacttca ccttggactc tccaccgcaa cgaggatcgt 240
 gagagatata cctctgtgat ctgggaggcc aagtgccgcc acttgggctg tgtcaatgct 300
 gaagggaatg aggaccacca catgaactct gtcccaatcc agcaagagat cctggtccta 360
 cgcagggagt cccagcactg cccacactca ttccggctgg agaagatgct ggtggctgta 420
 ggatgcacct gtgtaacccc catcatccat cacatggcct aa 462
 <210> 252

ES 2 672 221 T3

<211> 477
 <212> ADN
 <213> *Rattus rattus*

<400> 252

atgagtgccc ggagaattcc atccatgtgc ctgatgctgt tgctgctact gaacctggag 60
 gctacagtga aggcagcggg actcatccct caaagttcag tgtgtccaaa cgccgaggcc 120
 aataactttc tccagaacgt gaaggtaaac ctgaaagtcc tcaactccct tagctcaaaa 180
 gcgagctcca gaaggccctc agactacctc aaccgttcca cttcacctg gactctgagc 240
 cgcaatgagg accctgatag atatccttct gtgatctggg aggcacagtg ccgccaccag 300
 cgctgtgtca acgctgaggg gaagtggac caccacatga attctgttct catccagcaa 360
 gagatcctgg tcctgaagag ggagcctgag aagtgccctc tcaacttccg ggtggagaag 420
 5 atgctggtgg gcgtgggctg cacctgcgtt tcctctattg tccgccatgc gtcctaa 477

<210> 253
 <211> 468
 <212> ADN
 <213> *Macaca fascicularis*

10 <400> 253

atgactcctg ggaagacctc attggtgcta ctgctgctgc tgctgagcct ggaggccata 60
 gtgaaggcag gaatagcaat cccacgaaat tcaggatgcc caaattctga ggacaagaac 120
 ttcccccgga ctgtgatggt caacctgaac atccataacc ggaataccag taccaatccc 180
 aaaaggtcct cagattacta caaccgatcc acctcacctt ggaatctcca ccgcaatgag 240
 gacctgaga gatatccctc tgtgatctgg gaggcaaaat gccgccactt aggctgcgtc 300
 aaggctgatg ggaacgtaga ctaccacatg aactctgtcc ccatccagca agagatcctg 360
 gtccctgcgca gggagcctcg gcaactgccc aactccttcc ggctggagaa gatactggtg 420
 tccgtgggct gcacctgtgt caccctcatt gtccaccatg tagcctaa 468

<210> 254
 <211> 477
 <212> ADN
 <213> *Mus sp.*

15 <400> 254

atgagtgccag ggagagcttc atctgtgtct ctgatgctgt tgctgctgct gagcctggcg 60
 gctacagtga aggcagcagc gatcatccct caaagctcag cgtgtccaaa cactgaggcc 120
 aaggacttcc tccagaatgt gaaggtaaac ctcaaagtct ttaactccct tggcgcaaaa 180
 gtgagctcca gaaggccctc agactacctc aaccgttcca cgtcacctg gactctccac 240
 cgcaatgaag accctgatag atatccctct gtgatctggg aagctcagtg ccgccaccag 300
 cgctgtgtca atgcggaggg aaagctggac caccacatga attctgttct catccagcaa 360
 gagatcctgg tcctgaagag ggagcctgag agctgccctc tcaacttccg ggtcgagaag 420

atgctggtgg gtgtgggctg cacctgcgtg gcctcgattg tccgccaggc agcctaa

ES 2 672 221 T3

<210> 255
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 255

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

<210> 256
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 256

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

<210> 257

ES 2 672 221 T3

<211> 330
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 257

Ala Ser Phe Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Glu Trp Glu Thr Trp Arg Arg
 275 280 285
 Leu Tyr Trp Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

ES 2 672 221 T3

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 258
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 258

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125

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

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

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

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
 180 185 190

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

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

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

ES 2 672 221 T3

Val Ser Leu Thr Cys₂₄₅ Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 255
 Val Glu Trp Glu₂₆₀ Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 270
 Pro Pro Met₂₇₅ Leu Asp Ser Asp Gly₂₈₀ Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 285
 Thr Val₂₉₀ Asp Lys Ser Arg Trp₂₉₅ Gln Gln Gly Asn Val₃₀₀ Phe Ser Cys Ser
 Val₃₀₅ Met His Glu Ala Leu₃₁₀ His Asn His Tyr Thr₃₁₅ Gln Lys Ser Leu Ser
 320
 Leu Ser Pro Gly Lys₃₂₅

<210> 259
 <211> 377
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 259

Ala Ser Thr Lys Gly₅ Pro Ser Val Phe Pro₁₀ Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 15
 Ser Thr Ser Gly₂₀ Gly Thr Ala Ala Leu₂₅ Gly Cys Leu Val₃₀ Lys Asp Tyr
 35
 Phe Pro Glu₃₅ Pro Val Thr Val₄₀ Ser Trp Asn Ser Gly₄₅ Ala Leu Thr Ser
 50
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala₅₅ Val Leu Gln Ser Ser₆₀ Gly Leu Tyr Ser
 65
 Leu Ser Ser Val Val₇₀ Thr Val Pro Ser Ser₇₅ Leu Gly Thr Gln Thr
 80
 Tyr Thr Cys Asn Val₈₅ Asn His Lys Pro Ser₉₀ Asn Thr Lys Val₉₅ Asp Lys
 100
 Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly₁₀₅ Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
 110
 Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys₁₂₀ Asp Thr Pro Pro₁₂₅ Pro Cys Pro Arg
 130
 Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys₁₃₅ Asp Thr Pro Pro₁₄₀ Pro Cys Pro Arg Cys
 145
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys₁₅₀ Asp Thr Pro Pro₁₅₅ Cys Pro Arg Cys Pro
 160
 Ala Pro Glu Leu Leu₁₆₅ Gly Gly Pro Ser Val₁₇₀ Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 175
 Pro Lys Asp Thr₁₈₀ Leu Met Ile Ser Arg₁₈₅ Thr Pro Glu Val₁₉₀ Thr Cys Val

ES 2 672 221 T3

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
 195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
 340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375

<210> 260
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 260

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

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

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

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

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

ES 2 672 221 T3

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

<210> 261
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

ES 2 672 221 T3

<223> Construcción sintética

<400> 261

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

5

<210> 262
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

10

<400> 262

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
20 25

15

<210> 263
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 263

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

20

<210> 264
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial

25

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 264

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

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

30

<210> 265
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 265

35

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 266
<211> 23

ES 2 672 221 T3

<212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética
 5 <400> 266

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

 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
 20

 <210> 267
 <211> 15
 <212> PRT
 10 <213> Artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 267

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

 15 <210> 268
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 20 <223> Construcción sintética

 <400> 268

 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

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

 25 <210> 269
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 269

 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

 30 <210> 270
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Mus* sp.

 35 <400> 270

ES 2 672 221 T3

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

<210> 271
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Mus* sp.
 <400> 271

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

<210> 272
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 272

ES 2 672 221 T3

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

- <210> 273
- <211> 445
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 273

5

ES 2 672 221 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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

ES 2 672 221 T3

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 274
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 274

5

ES 2 672 221 T3

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

<210> 275
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 275

Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn
 1 5 10

<210> 276
 <211> 7

ES 2 672 221 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 276

Asp Gly Asn Val Asp Tyr His
 1 5

5 <210> 277
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 277

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

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

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

15 <210> 278
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 278

ES 2 672 221 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

ES 2 672 221 T3

	195						200					205			
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210					215					220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230					235					240
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
				245					250					255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
			260					265					270		
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275					280					285			
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305					310					315					320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly										
				325											

<210> 279
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 279

ES 2 672 221 T3

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

<210> 280
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 280

ES 2 672 221 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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

ES 2 672 221 T3

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 281
 <211> 720

ES 2 672 221 T3

<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción sintética

5 <400> 281

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg atccaccggt	60
gatattgtga tgactcagac tccactctcc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc	120
atctcctgca gatctagtag gagccttgta cacagtcgtg gaaacaccta ttacattgg	180
tacctgcaga agccaggcca atctccacag ctctaattt ataaagtffc caaccggttt	240
attgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca cagatttcac actgaaaatc	300
agcaggggtgg aggccgaaga tgttgggggtt tattactgct ctcaaagtac acatcttcca	360
ttcacgtttg gccaaaggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc	420
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	480
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	540
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	600
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	660
gtcaccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgctaa	720

<210> 282
<211> 1398
<212> ADN
<213> Artificial

10 <220>
<223> Construcción sintética
<400> 282

ES 2 672 221 T3

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg atccaccggt 60
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 120
 tcctgcaagg catctgggta ctcatcact gactaccata ttcatgggtt gcgacaggcc 180
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggagta attaatccta tgtatgggtac tactgactac 240
 aatcagaggt tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 300
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatatgat 360
 tactttactg ggacgggtgt gtactggggc caaggaaccc tggtcaccgt ctccctcagcc 420
 tccaccaagg gcccatcggg cttcccgcta gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
 acagccgccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg 540
 aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga 600
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggacac gaagacctac 660
 acctgcaacg tagatcaciaa gccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagtccaaa 720
 tatggtcccc catgcccacc ctgcccagca cctgagttcc tggggggacc atcagtcttc 780
 ctgttcccc caaaaccaa ggacactctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
 gtggtggtgg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggatggc 900
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt 960
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactgggtga acggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggtctcca acaaaggcct cccgtcctcc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1080
 cagccccgag agccacaggt gtacaccctg ccccatccc aggaggagat gaccaagaac 1140
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
 gaaagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1260

 ggctccttct tcctctacag caggctaacc gtggacaaga gcagggtggca ggaggggaat 1320
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 1380
 tcctgtctc tgggttga 1398

<210> 283
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 283

ES 2 672 221 T3

gatattgtga tgactcagac tccactctcc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca gatctagtag gagccttgta cacagtcgtg gaaacaccta tttacattgg 120
tacctgcaga agccaggcca atctccacag ctcttaattt ataaagtffc caaccggttt 180
attgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggccgaaga tgttgggggtt tattactgct ctcaaagtac acatcttcca 300
ttcacgtttg gccaaaggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgctaa 660

<210> 284
<211> 1338
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 284

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
tcttgcaagg catctgggta ctcatctact gactaccata ttcattgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagta attaatccta tgtatggtag tactgactac 180
aatcagaggt tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatatgat 300
tactttactg ggacgggtgt gtactggggc caaggaacct tggtcaccgt ctctcagcc 360
tccaccaagg gcccatcggg cttcccgtc gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 420
acagccgccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga 540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggac gaagacctac 600
acctgcaacg tagatcacia gccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagtccaaa 660
tatggtcccc catgcccacc ctgcccagca cctgagttcc tggggggacc atcagtcttc 720
ctgttcccc caaaacccaa ggacactctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
gtgggtgggtg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggatggc 840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt 900

ES 2 672 221 T3

gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	960
aaggtctcca acaaaggcct cccgtcctcc atcgagaaaa ccattctcaa agccaaaggg	1020
cagccccgag agccacaggt gtacaccctg ccccatccc aggaggagat gaccaagaac	1080
caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg	1140
gaaagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac	1200
ggctccttct tcctctacag caggctaacc gtggacaaga gcaggaggca ggaggggaat	1260
gtctttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc	1320
tcctgtctc tgggttga	1338

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal anti IL-17 humanizado, en la que dicho anticuerpo comprende un polipéptido de LCVR con una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 241 y un polipéptido de HCVR con una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118, y en la que el anticuerpo comprende adicionalmente una región constante de la cadena pesada de IgG4 humana.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el anticuerpo hace contacto con el péptido DGNVDYH (SEQ ID NO: 276) dentro del contexto de IL-17 humana de longitud completa.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y esclerosis múltiple.

Figura 1 Familia de IL-17 (humana)

	1			40
IL-17	MTPGKTSLSVS	LLLLLSLEAI	VKAGITIPR-	NPGCPNSEDK
IL-17B	----MDWPHN	LLFLLTISIF	LGLG1P4WP-	KWKRKGQGRP
IL-17C	----MTLLPG	LLFLTWLHTC	LAHHDPSLRG	HPHSHGTPHC
IL-17D	-----MLV	AGFLLALPPS	WAAGAPRAGR	RPARPRGCAD
IL-17E	MRERPRLGED	SSLISLFLQV	VAFLAMVMGT	HTYSHWPSCC
IL-17F	--MVKYLLLS	ILGLAFLSEA	AARKIPKVG-	HTFFQKPESC
	41			80
IL-17	NFPRTVMVNL	NIHNRNTNTN	P-----	-----
IL-17B	GPLAPGPHQV	PLDLVSRMKP	YARMEEYERN	IEEMVAQLRN
IL-17C	YSAEELPLQA	PPHLIARGAK	WGQALPVALV	SSLEAASHRG
IL-17D	RPEELLEQLY	GRLAAGVLSA	FHHTLQLGPR	EQARNASCPA
IL-17E	PSKGQDTSEE	LLRWSTVPVP	PLEPARPNRH	PESCRAS---
IL-17F				
	81		* * ** *	120
IL-17	-----	-----KR	SSDYNRSTS	PWNLHRNEDP
IL-17B	SSELAQRKCE	VN-----LQ	LWMSNKRSL	PWGY SINHDP
IL-17C	RHERPSATTQ	CPVLRPEEVL	EADTHQRSIS	PWRVRVDTDE
IL-17D	GGRPADR---	-----RF	RPPTNLRSV	PWAYRISYDP
IL-17E	-----	-----E	DGPLNSRAIS	PWRYELDRDL
IL-17F	-----	-----SM	SRNIESRSTS	PWNYTVTWDP
	121	* *		*
IL-17	ERYPSVIWEA	KCRHLGCINA	D--GNVDYHM	NSVPIQQEIL
IL-17B	SRIPVDLPEA	RCLCLGCVNP	FT-MWEDRSM	VSVPVFSQVP
IL-17C	DRYPQKLafa	ECLCRGCIDA	RT-GRETAAL	NSVRLQLSLL
IL-17D	ARYPRYLPEA	YCLCRGCLTG	LF-GEEDVRF	RSAPVYMPV
IL-17E	NRLPQDLYHA	RCLCPHCVSL	QTGSHMDPRG	NSELLYHNQT
IL-17F	NRYPSEVVQA	QCRNLGCINA	Q--GKEDISM	NSVPIQQETL
	161			200
	* *			* *
IL-17	VLRREPPHCP	NS-----	-FRLEKILVS	VGCTCVTPIV
IL-17B	VRRRLCPPPP	RTG-----PC	RQRAVMETIA	VGCTCIF---
IL-17C	VLRRRPCSRD	GSGLP TPGAF	AFHTEFIHVP	VGCTCVLPRS
IL-17D	VLR RTPACAG	GRS-----	VYTEAYVTIP	VGCTCVPEPE
IL-17E	VFYRRPCHGE	KGTHG---Y	CLEFFLYRVS	LACVCVRPRV
IL-17F	VVRRKHQGCS	VS-----	-FQLEKVLVT	VGCTCVTPVI
	201		228	
IL-17	HHVA-----	-----	-----	(SEQ ID NO: 1)
IL-17B	-----	-----	-----	(SEQ ID NO: 2)
IL-17C	V-----	-----	-----	(SEQ ID NO: 3)
IL-17D	KDADSINSSI	DKQGAKLLLG	PNDAPAGP	(SEQ ID NO: 4)

IL-17E MG----- (SEQ ID NO: 5)
 IL-17F HHVQ----- (SEQ ID NO: 6)

Figura 2

IL-17

```

* * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *
ratón MSPGRASSVSLMLLLLLSLAATVKAAAIIPQSSACPNTTEAKDFLQNVKVNKVFNSLGAK
rata MSPRRIPSMCLMLLLLLNLEATVKA AVLIPQSSVCPNAEANNFLQNVKVNKVINSLSSK
conejo MSLGRIS SVSL--LLLLCLVATVKNGIAMPRNPGCPNAEDKNFPQNVKVS LNILNK---S
ser humano MTPGKTSLVSL--LLLLSLEAIVKAGITIPRNPGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNR-NTN
mono MTPGKTSLVLL--LLLLSLEAIVKAGIAIPRNSGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNR-NTS

* * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *
ratón VSSRRPSDYLNRSTSPWTLHRNEDPDRYPSVIWEAQCRHQRCVNAEGKLDHMHNSVLIQQ
rata ASSRRPSDYLNRSTSPWTL SRNEDPDRYPSVIWEAQCRHQRCVNAEGKLDHMHNSVLIQQ
conejo VNSRRPSDYNRSTSPWTLHRNEDRERYPSVIWEAKCRHLGCVNAEGNEDHMHNSVPIQQ
ser humano TNPKRSSDYNRSTSPWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMHNSVPIQQ
mono TNPKRSSDYNRSTSPWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCVKADGNVDYHMHNSVPIQQ

* * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *
ratón EILVLKREPESCPFTFRVEKMLVGVGCTCVASIVRQAA- (SEQ ID NO:7)
rata EILVLKREPEKCPFTFRVEKMLVGVGCTCVSSIVRHAS- (SEQ ID NO:8)
conejo EILVLRRESQHCPHSFRLEKMLVAVGCTCVTPIIHHMAX (SEQ ID NO:9)
ser humano EILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVA- (SEQ ID NO:1)
mono EILVLRREPRHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVAX (SEQ ID NO:10)
    
```