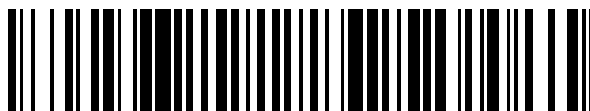


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 064**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/28** (2006.01)

**C12P 21/08** (2006.01)

**C12N 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2013 PCT/JP2013/055082**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13129454**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2013 E 13754932 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 2821416**

54 Título: **Novedoso anticuerpo antirreceptor IL-23 humano**

30 Prioridad:

**28.02.2012 JP 2012040958**

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

**20.02.2019**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome  
Chuo-kuTokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**YONEZAWA, ATSUO;  
OHORI, MAKOTO;  
SASAKI, TAKANORI;  
SATO, HIROMU y  
TAGUCHI, KATSUNARI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 701 064 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**

Novedoso anticuerpo antirreceptor IL-23 humano

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un novedoso anticuerpo antirreceptor IL-23 humano. Específicamente, el anticuerpo antirreceptor IL-23 humano novedoso de la presente invención tiene una actividad excelente y/o reactividad cruzada a especies en comparación con anticuerpos antirreceptor IL-23 humano convencionales.

10

**[Antecedentes de la técnica]**

La interleucina-23 (también denominada como IL-23) es una citocina producida por las células dendríticas y similares, y es una citocina heterodimérica que consiste en dos subunidades, es decir, una subunidad p19 que es un componente específico para la IL-23 y la subunidad p40 que también es un componente de la IL-12 (documento no de patente 1). La IL-23 se une al receptor de la IL-23 (también denominado como IL-23R) para transducir señales en células (documento no de patente 2). La IL-23R es un receptor heterodimérico que consiste en una subunidad de IL-23R y la subunidad de IL-12Rβ1 que también es un componente del receptor de IL-12. Asimismo, se conoce que el receptor de IL-12 es un complejo de una subunidad de IL-12Rβ1 y una subunidad de IL-12Rβ2 y que la IL-23 no se une al receptor de IL-12 (documento de no patente 1).

15

20

Se conoce que la IL-23 está profundamente implicada en enfermedades, que incluye psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino (EII) tal como la enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU), lupus eritematoso diseminado (LED), artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Behcet, cáncer y enfermedades oftálmicas tales como uveítis, ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad y manifestación ocular de la enfermedad de Basedow. La psoriasis es un trastorno de queratinización de la piel crónico y se ha observado un aumento en la expresión de IL-23 en la piel de pacientes con psoriasis (documento no de patente 3).

25

La enfermedad inflamatoria del intestino (EII) es una enfermedad crónica recurrente, que se representa por la enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) y causa el deterioro en la función o estructura del tracto digestivo. Se conoce que los macrófagos de la lamina propia en los sitios inflamatorios del tracto intestinal de pacientes con EC producen de forma activa IL-23 (documento no de patente 4) y se considera que los macrófagos de la lamina propia inducen citocinas, que incluyen IL-21, IL-22 y IL-17, a partir de células inmunes y similares, para contribuir en la patología inflamatoria de la EII (documento no de patente 5).

30

35

El lupus eritematoso diseminado (LED) hace que aparezcan diversos síntomas en diversos sitios por el cuerpo entero debido a la estimulación del sistema inmune, de este modo, haciendo pensar de forma simultánea o sucesiva que los síntomas estén relacionados con la inflamación, que incluye fiebre y enfermedad sistémica, así como diversos síntomas que aparecen en articulaciones, piel, órganos intestinales, etc. Se hizo saber que existe una correlación positiva entre la patología del LED y el número de linfocitos T positivos de IL-23R (documento no de patente 6). Asimismo, se conoce que la IL-23 en la sangre de pacientes con LED es significativamente superior que en personales normales (documento no de patente 7). Esto sugiere que la IL-23 está implicada en el LED.

40

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que provoca lesiones principalmente en las articulaciones vertebrales y sacroilíacas. Se conoce que la IL-23 en la sangre de pacientes con EA es significativamente superior que en personales normales, sugiriendo que la IL-23 está implicada en la patología de la EA (documento no de patente 8).

45

La enfermedad de Behcet es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la inflamación de los vasos sanguíneos de diversos tamaños, es decir, vasculitis, y se piensa que una anomalía del sistema inmune y la activación de neutrófilos están implicadas en la patología. Esta anomalía recurrente en los vasos sanguíneos puede durar desde varios días hasta varios meses y puede reaparecer varias veces al año. En pacientes con la enfermedad de Behcet, La IL-23 está significativamente correlacionada con la actividad de la enfermedad y la estimulación de la expresión de IL-23 se observa en el suero de pacientes que tienen uveítis, cuya patología se refiere a la de la enfermedad de Behcet (documento de no patente 9), que sugiere que la IL-23 está implicada en esta patología.

50

55

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que causa la deformación de las articulaciones y dolor intenso. La IL-23 aumenta en la sinovia y el suero de pacientes con AR (documento de no patente 10) y el nivel de IL-23 en el suero de pacientes administrados con bloqueados de TNF que es un fármaco para el tratamiento de la RA se correlaciona con el grado de la patología (documento de no patente 11). Asimismo, un anticuerpo anti-IL-23R en la membrana sinovial de pacientes con RA inhibe la producción de TNF-α y IL-6 (documento no de patente 12), sugiriendo que la IL-23 está implicada en la patología.

60

La uveítis, ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad y manifestación ocular de la enfermedad de Basedow son enfermedades oftálmicas en las que hay relacionada inflamación. La expresión de la proteína o el gen de la IL-23 aumenta en el suero de pacientes con uveítis, pacientes con epitelio conjuntival de ojo seco, pacientes con

65

humor acuoso de degeneración macular relacionada con la edad y suero de pacientes afectados con manifestación ocular de enfermedad de Basedow (documento de no patente 13, 14, 15, 16), sugiriendo que la IL-23 está implicada en estas patologías.

5 Con respecto al cáncer, la IL-23 está relacionada con el crecimiento y progresión del cáncer (documento no de patente 17) y en ratones con déficit de IL-23 con cáncer injertado, la progresión del cáncer se suprime (documento no de patente 18). Esto sugiere que la IL-23 está implicada en la patología.

10 Por tanto, cuando puede desarrollarse un anticuerpo monoclonal que tiene una actividad de unión específicamente a la IL-23R para inhibir diversas acciones de IL-23, se espera que sea útil para el tratamiento, prevención o diagnóstico de diversas enfermedades en las cuales la IL-23 está implicada en la patología de la enfermedad.

15 Los anticuerpos que se han estudiado hasta la fecha y en los que se ha informado que muestran el efecto de inhibición de la función de la IL-23R humana incluye el anticuerpo monoclonal de ratón m20D7 (documento de patente 1) o su anticuerpo monoclonal humanizado hum20D7 (documento de patente 1), el anticuerpo monoclonal de rata 8B10 (documento de patente 1) o su anticuerpo monoclonal humanizado (documento de patente 2). Entre ellos, se ha revisado hum20D7 con el mayor detalle y el efecto del mismo sobre las respuestas de células reales resulta claro a partir de los resultados de los experimentos basado en la inhibición de la señalización de las células Kit 225 que son células cultivadas establecidas que expresan el receptor de IL-23.

20 Sin embargo, los anticuerpos convencionales no parecen tener una actividad neutralizante suficiente para la señalización de IL-23 en células desde el punto de vista de eficacia.

25 Los factores principales que determinan la dosificación eficaz de un fármaco de anticuerpo incluyen la actividad de anticuerpo para inhibir la unión de ligando-receptor y la cantidad de antígeno presente en el cuerpo. Un aumento de la actividad de un anticuerpo para inhibir la unión parece ser una mejora muy beneficiosa que conduce a una disminución en la dosificación del anticuerpo, dando como resultado una disminución de la carga financiera o gastos médicos de los pacientes. Asimismo, incluso si un anticuerpo tiene una alta actividad de unión para un antígeno (un ligando, un receptor, etc.), esto no significa que el anticuerpo puede mostrar altamente la actividad neutralizante deseada. Esto es porque el anticuerpo debe ocupar un sitio adecuado en un antígeno para que el anticuerpo inhiba firmemente la unión de ligando-receptor. En otras palabras, la resistencia de la actividad neutralizante del anticuerpo resulta importante cuando se evalúa el efecto del fármaco de anticuerpo.

35 Asimismo, la evaluación de seguridad usando animales es muy importante en el desarrollo de fármacos médicos. La directriz internacional ICH-S6 relacionada con el desarrollo de fármacos médicos incluye la siguiente descripción: "Los programas de evaluación de seguridad deben incluir normalmente dos especies relevantes. Sin embargo, en determinados casos justificados puede ser suficiente una especie relevante (por ejemplo, cuando solo puede identificarse una especie relevante o cuando se entiende bien la actividad biológica del biofarmacéutico)". Como se ha descrito anteriormente, en el desarrollo de fármacos médicos, se requiere someter a ensayo uno o más tipos de especies animales distintas a la de los seres humanos; sin embargo, para llevar a cabo un ensayo sobre una especie animal cuando se está desarrollando un fármaco de anticuerpo, se requiere que el anticuerpo tenga una reactividad cruzada con antígenos derivados de especies animales distintas a las de los seres humanos. Sin embargo, generalmente no es fácil obtener un anticuerpo monoclonal que tiene una alta selectividad y mantiene una alta actividad mientras que muestra la reactividad cruzada de especies.

45 Por lo tanto, se requiere la obtención de un anticuerpo antirreceptor IL-23 que tenga una fuerte actividad neutralizada en comparación con anticuerpo convencionales y muestre una reactividad cruzada de especies para su uso en el tratamiento, prevención o diagnóstico de diversas especies mediante la administración del anticuerpo a humanos.

50 **[Técnica relacionada]**

[Documento de patente]

55 [Documento de patente 1] WO2008/106134  
[Documento de patente 2] WO2010/027767

[Documento de no patente]

60 [Documento de no patente 1] Oppmann B y col, Immunity. noviembre de 2000; 13(5): 715-25  
[Documento de no patente 2] Parham C y col, J Immunol. 1 de junio de 2002; 168(11): 5699-708  
[Documento de no patente 3] Lee E y col, J Exp Med. 5 de enero de 2004; 199(1): 125-30  
[Documento de no patente 4] Kamada N y col, J Clin Invest. 2008; 118: 2269-2280  
[Documento de no patente 5] Sarra M y col, Inflamm Bowel Dis. Octubre de 2010; 16(10): 1808-1813  
[Documento de no patente 6] Puwipirom H y col, Arthritis Res Ther. 29 nov 2010; 12(6): R215  
65 [Documento de no patente 7] Mok MY y col, J Rheumatol. Octubre de 2010; 37(10): 2046-52  
[Documento de no patente 8] Mei Y y col, Clin Rheumatol. febrero de 2011; 30(2): 269-73

- [Documento de no patente 9] Habibagahi Z y col, Mod Rheumatol. abril de 2010; 20(2): 154-9  
 [Documento de no patente 10] Kim HR y col, Rheumatology (Oxford). Enero de 2007; 46(1): 57-6  
 [Documento de no patente 11] Kageyama Y y col, Rheumatol Int. diciembre de 2007; 28(2): 137-43  
 [Documento de no patente 12] Hillyer P y col, Rheumatology (Oxford). diciembre de 2009; 48(12): 1581-9  
 5 [Documento de no patente 13] Chi W y col, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Jul; 49(7): 3058-64.  
 [Documento de no patente 14] De Paiva CS y col, Mucosal Immunol. mayo de 2009; 2(3): 243-53.  
 [Documento de no patente 15] Sasaki S y col, Invest Ophthalmol Vis Sci. 5 de junio de 2012; 53(7): 3424-30.  
 [Documento de no patente 16] Kim SE y col, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Octubre de 2012; 250(10): 1521-6.  
 10 [Documento de no patente 17] rivennikov SI y col, Nature. 8 nov 2012; 491(7423): 254-8.  
 [Documento de no patente 18] Langowski JL y col, Nature. 27 de julio de 2006; 442(7101): 461-5.

**[Divulgación de la invención]**

15 [Problema a resolver con la invención]

Un objetivo de la presente invención es proporcionar anticuerpos anti-IL-23R humano que tengan una actividad y/o una reactividad cruzada a especies excelente en comparación con los anticuerpos anti-IL-23R humano convencionales.

20 [Medios de resolución de los problemas]

En consecuencia, la presente invención incluye las siguientes invenciones como sustancias y métodos medicamento o industrialmente útiles.

25 (1) Un anticuerpo anti-IL-23R humano seleccionado entre cualquiera una de las siguientes 1) a 4):

- 1) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:18;  
 30 2) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:6;  
 35 3) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:14 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:6; y  
 4) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:14 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:18, o, un fragmento de anticuerpo anti-IL-23R humano que es un fragmento de región variable de cadena única (scFv), Fab, Fab' o F(ab')<sub>2</sub>, que comprende la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del anticuerpo y una cualquiera de 1) a 4) y mantiene la actividad de dicho anticuerpo.

45 (2) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:18.

(3) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:6.

50 (4) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:14 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:6.

(5) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:14 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:18.

55 (6) El anticuerpo anti-IL-23R humano de cualquiera una de (1) a (5) anteriores, en el que la región constante de la cadena pesada del anticuerpo es una región constante de Igy1 humano.

(7) El anticuerpo anti-IL-23R humano de cualquiera una de (1) a (5) anteriores, en el que la región constante de cadena ligera del anticuerpo es una región constante de Igg humano.

60 (8) El anticuerpo anti-IL-23R humano de cualquiera una de (1) a (5) anteriores, en el que la región constante de cadena pesada del anticuerpo es una región constante de Igy1 humano y la región constante de cadena ligera del anticuerpo es una región constante de Igg humano.

(9) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (2) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:12 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:20.

65 (10) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (3) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la

secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:12 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:8.

(11) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (4) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:16 y una cadena ligera que consiste en la

(12) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (5) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO; 16 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:20.

(13) Un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo de una cualquiera de (1) a (12) anteriores y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la región variable de la cadena ligera del anticuerpo de una cualquiera de (1) a (12) anteriores.

(14) Una célula huésped que se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (a) y (b):

(a) una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena pesada del anticuerpo de una cualquiera de (9) a (12) anteriores y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena ligera del anticuerpo de cualquiera una de (9) a (12); y

(b) una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena pesada del anticuerpo de una cualquiera de (9) a (12) anteriores y un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena ligera del anticuerpo de una cualquiera de (9) a (12) anteriores.

(15) Un método para producir un anticuerpo anti-IL-23R humano, comprendiendo el método una etapa de cultivo de la célula huésped de (14) y de expresión del anticuerpo anti-IL-23R humano.

(16) Un anticuerpo anti-IL-23R humano producido mediante un método que comprende una etapa de cultivo de la célula huésped de (14) y de expresión del anticuerpo anti-IL-23R humano.

[Efectos de la invención]

La presente invención proporciona anticuerpos anti-IL-23R humano que tengan una actividad y/o una reactividad cruzada a especies excelente en comparación con los anticuerpos anti-IL-23R humano convencionales. Los anticuerpos anti-IL-23R humano de la presente invención tienen un efecto potente de supresión de células inmunes mediante la inhibición de la función del IL-23R humano y son útiles para prevenir o tratar diversas enfermedades en las cuales la IL-23 humana está implicada en la patología de la enfermedad. Asimismo, tales anticuerpos anti-IL-23R humano de la presente invención proporcionan mejoras superiores en aplicaciones clínicas tales como reducción de la dosificación, de la extensión del intervalo de administración, mejora del modo de administración (por ejemplo, una inyección subcutánea) y similares, y contribuyen en gran medida en el tratamiento de la eficacia y mejora en la conformidad del paciente. Además, los anticuerpos tienen reactividad cruzada con las especies con antígenos derivados de animales (en particular animales que se usan en el desarrollo de fármacos médicos) distintos a humanos y, por lo tanto, permiten que se lleven a cabo ensayos de seguridad usando animales que se requieren para desarrollar el anticuerpo en un fármaco médico. Por tanto, los anticuerpos contribuyen en gran medida para asegurar la seguridad de los humanos a los que se les administran los mismos.

[Realizaciones para llevar a cabo la invención]

En lo sucesivo en este documento, la presente invención se describirá con detalle.

Los presentes inventores han demostrado una ingenuidad y consideración considerable para la producción del anticuerpo anti-IL-23R humano y, como resultado, tuvieron éxito en la producción de un anticuerpo anti-IL-23R humano que tiene una actividad y/o una reactividad cruzada a especies excelente en comparación con los anticuerpos anti-IL-23R humano convencionales.

La estructura básica de una molécula de anticuerpo se comparte entre todas las clases de anticuerpos y está configurada con una cadena pesada que tiene un peso molecular de 50000 a 70000 y una cadena ligera que tiene un peso molecular de 20000 a 30000. La cadena pesada normalmente consiste en una cadena polipeptídica que comprende aproximadamente 440 aminoácidos. Las cadenas pesadas tienen estructuras características de distintas clases y se denominan las cadenas  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  que se corresponden a IgG, IgM, IgA, IgD, y IgE. Además, IgG aparece como IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4, y las cadenas correspondientes se denominan  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2,  $\gamma$ 3 y  $\gamma$ 4, respectivamente. Una cadena ligera normalmente consiste en una cadena polipeptídica que comprende aproximadamente 220 aminoácidos, dos tipos de los cuales, tipo L y tipo K, son conocidos y se denominan las cadenas  $\lambda$  y  $\kappa$ , respectivamente. Con respecto a la configuración peptídica de la estructura básica de una molécula de anticuerpo, dos cadenas pesadas homólogas y dos cadenas ligeras homólogas están unidas a través de enlaces disulfuro (enlaces S-S) y enlaces no covalentes y el peso molecular es de 150000 a 190000. Los dos tipos de cadenas ligeras son capaces de emparejarse con cualquier cadena pesada. Cada molécula de anticuerpo siempre consiste en dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas.

Hay cuatro enlaces S-S intracatenarios en cada cadena pesada (cinco enlaces para las cadenas  $\mu$  y  $\epsilon$ ) y dos en una cadena ligera; se forma un bucle por 100 a 110 restos de aminoácidos y esta estructura estérica es similar entre los bucles y se denomina como una unidad o dominio estructural. Para tanto las cadenas pesadas como las cadenas ligeras, la secuencia de aminoácidos del dominio emplazado en el extremo N del mismo no es constante, incluso en un patrón de referencia a partir de la misma clase (subclase) de la misma especie animal y este dominio se denomina la región variable. Cada uno de los dominios se denomina una región variable de cadena pesada ( $V_H$ ) y una región variable de cadena ligera ( $V_L$ ), respectivamente. La secuencia de aminoácidos sobre el extremo C-terminal del mismo es casi constante en cada clase o subclase y se denomina una región constante (cada uno de los dominios se denomina  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$  y  $C_L$ , respectivamente).

El sitio determinante antigénico de un anticuerpo se configura con  $V_H$  y  $V_L$ , y la especificidad de unión depende de la secuencia de aminoácidos de este sitio. Por otro lado, las actividades biológicas tales como unión a complementos o diversas células refleja las diferencias en la estructura de región constante entre las diversas clases de Ig. La variabilidad en las regiones variables de la cadena ligera y cadenas pesadas está mayormente limitada a tres pequeñas regiones hipervariables que existen en ambas cadenas y estas regiones se denominan regiones determinantes de complementariedad (CDR; CDR1, CDR2 y CDR3, empezando desde el extremo N-terminal). La porción restante de la región variable se denomina una región marco conservada (FR) y es relativamente constante.

El anticuerpo anti-IL-23R humano construido de forma exitosa por los presentes inventores es un anticuerpo anti-IL-23R humano que tiene cualquiera una de las siguientes características:

- 1) Un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:18.
- 2) Un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:6.
- 3) Un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:14 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:6.
- 4) Un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:14 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:18.

Específicamente, los presentes inventores construyeron anticuerpos usando una tecnología de desarrollo de anticuerpos monoclonales humanos, ratón "Veloclmmune" [tecnología de anticuerpos de Veloclmmune; Regeneron Inc. (Patente de los EE.UU. n.º 6596541)] y se seleccionaron los anticuerpos usando ensayos para diversas actividades biológicas y para propiedades físicas, teniendo éxito, de este modo, en la identificación del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención. En la tecnología de Veloclmmune, se someten a ensayo ratones transgénicos en los cuales las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de inmunoglobulina endógena se reemplazan con las regiones variables humanas correspondientes con el antígeno de interés (por ejemplo, IL-23R humano) y se recuperan las células linfáticas de los ratones que expresan anticuerpos. Las células linfáticas se funden con células de mieloma de ratón para preparar hibridomas. Las células de hibridoma se seleccionan para identificar células de hibridomas que producen esos anticuerpos que se unen específicamente al antígeno de interés. Los anticuerpos que se producen en el presente documento son anticuerpos que tienen regiones variables de anticuerpos humanos y las regiones constantes de anticuerpos de ratón (también denominados como anticuerpos quiméricos). A continuación, si se identifica el anticuerpo que se une específicamente al antígeno de interés, los ADN que codifican las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo se aíslan de las células de hibridoma y se enlazan a los ADN que codifican las regiones constantes de la cadena pesada y la cadena ligera de una clase deseada de anticuerpo humano, respectivamente. El ADN resultante que codifica la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo se expresa en las células (por ejemplo, células CHO) para producir una molécula de anticuerpo. La cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo producido por el anterior método son la cadena pesada y la cadena ligera de un anticuerpo "humano completo" derivado de un gen de inmunoglobulina humano.

El anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención puede prepararse fácilmente por los expertos en la técnica basándose en la información de secuencia sobre la región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera de la misma que se desvela en el presente documento, utilizando un método comúnmente conocido en la técnica. Preferentemente, en anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención puede prepararse como un anticuerpo humano completo enlazando la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del mismo a la región constante de cadena pesada y la región constante de cadena ligera de un anticuerpo humano, respectivamente. Específicamente, se prepara un fragmento de gen de la región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de base que codifica la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo de la presente invención (SEQ ID NO:10 o SEQ ID NO:14), y un fragmento de gen de región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de base que codifica la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo de la presente invención (SEQ ID NO:6 o SEQ ID NO:18). A continuación, los genes de

la región variable se unen a un gen de región constante en una clase apropiada de anticuerpo humano para preparar un gen de anticuerpo humano completo. A continuación, este gen de anticuerpo se une a un vector de expresión apropiado y se introduce en una célula cultivada. Por último, esta célula cultivada se cultiva, mediante la cual se puede obtener un anticuerpo monoclonal a partir del sobrenadante de cultivo.

5 El cada fragmento de gen que tiene secuencia de base que codifica la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y la región de variable de cadena ligera del anticuerpo de la presente invención puede sintetizarse usando un método de síntesis de gen conocido en la técnica, basándose en, por ejemplo, secuencias de base diseñadas basándose en las secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera. Ejemplos de este método de síntesis incluyen diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como el método de síntesis de gen de anticuerpo descrito en el documento WO90/07861. Asimismo, una vez se ha obtenido el fragmento de gen de región variable del anticuerpo de la presente invención, puede introducirse una mutación en el sitio especificado del fragmento de gen, obteniendo, de este modo, los otros anticuerpos de la presente invención. Ejemplos del método para introducir la mutación incluyen diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como mutagénesis dirigida a sitio (Actuales protocolos en biología molecular edit. Ausubel y col. (1987) Publish. John Wiley & Sons Sección 8.1-8.5).

A continuación, los fragmentos de gen anteriormente descritos se unen a la región constante del anticuerpo humano para preparar un gen de anticuerpo humano completo. Aunque puede escogerse cualquier subclase de la región constante (por ejemplo, la región constante de  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ ,  $\gamma 3$  o  $\gamma 4$  para la cadena pesada o la región constante de la cadena  $\lambda$  o  $\kappa$  para la cadena ligera) como la región constante del anticuerpo humano usado, Ig $\gamma 1$  humano como la región contante de la cadena pesada y Ig $\kappa$  humano como la región constante de la cadena ligera, puede utilizarse preferentemente.

25 Posteriormente a la preparación de este gen de anticuerpo humano completo, puede realizarse la introducción del gen de anticuerpo en un vector de expresión, la introducción del vector de expresión en células cultivadas, el cultivo de las células cultivadas, purificación del anticuerpo y similares usando diversos métodos conocidos en la técnica.

Ejemplos del vector de expresión que está unido al gen de anticuerpo obtenido de este modo incluyen vector GS pEE6.4 o pEE12.4 (Lonza Biologics), aunque sin limitación específicamente, siempre y cuando puedan expresar un gen de anticuerpo. Asimismo, el fragmento de gen de región variable anterior puede introducirse en un vector de expresión que ya tiene un gen de región contante de Ig humano tal como AG- $\gamma 1$  o AG- $\kappa$  (por ejemplo, véase el documento WO94/20632) para expresar el gen de anticuerpo.

35 El vector de expresión anteriormente descrito se introduce en células cultivadas mediante, por ejemplo, un método de fosfato de calcio o un método de electroporación y similares.

Ejemplos de las células cultivadas en las que se introduce el vector de expresión incluyen células cultivadas tales como células CHO-K1SV, células CHO-DG44 y células 293 y estas células pueden cultivarse mediante un método convencional.

Después del anteriormente descrito, cultivo, el anticuerpo acumulado en el sobrenadante de cultivo puede purificarse mediante diversas cromatografías de columna, por ejemplo, varios procesos cromatográficos de columna usando una columna de proteína A o proteína G.

45 El anticuerpo anti-IL-23R humano, de la presente invención es un anticuerpo que se une al IL-23R humano. Ejemplos de un método para medir la actividad de unión del anticuerpo anti-IL-23R humano obtenido para IL-23R humano incluyen métodos tales como ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) o FACS (separación de células activadas por fluorescencia). Por ejemplo, cuando se usa ELISA, una proteína de fusión del dominio extracelular del IL-23R humano SEQ ID NO:1) y Fc de inmunoglobulina se inmoviliza sobre una placa ELISA y el anticuerpo anti-IL-23R humano se añade a la misma y se deja reaccionar con el mismo. A continuación, la proteína de fusión se deja reaccionar con un anticuerpo secundario tal como un anticuerpo anti-IgG marcado con una enzima tal como peroxidasa de rábano picante (HRP) y se lava. A continuación, se mide la actividad usando un reactivo detector de la actividad [por ejemplo, un sustrato ELISA de quimioluminiscencia BM (POD) (Roche Diagnostics) cuando se usa un marcador de HRP] o similar, confirmando, de este modo, la unión del anticuerpo secundario. Además, la reactividad cruzada de especies del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención puede evaluarse usando IL-23R derivado de otros animales (por ejemplo, IL-23R de mono) para medir la actividad de unión para ellos.

60 Además, el anticuerpo anti-IL-23R humano, de la presente invención tiene una actividad neutralizante frente al IL-23R humano. Como se usa en el presente documento, la "actividad neutralizante" del anticuerpo significa una actividad para inhibir cualquier actividad biológica resultante del IL-23R mediante la unión a IL-23R y puede evaluarse sobre una o más actividades biológicas del IL-23R como índice. Ejemplos de tal actividad neutralizante incluyen la actividad de inhibición de la proliferación de las células Kit 225 que son células sensibles a IL-23R y la actividad de inhibición de fosforilación de STAT3 estimulado con IL-23 humano y la actividad neutralizante puede evaluarse usando un método tal como se describe en los ejemplos a continuación.

Ejemplos de métodos para diversas estabilidades (por ejemplo, estabilidad térmica, estabilidad de almacenamiento a largo plazo y estabilidad de alta concentración) del anticuerpo anti-IL-23R humano incluyen calorimetría diferencial de barrido o un método de medición de formación de agregados durante el almacenamiento del anticuerpo.

5 Preferentemente, el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención puede obtenerse fácilmente sintetizando ADN que comprende una secuencia de base que codifica la región variable de la cadena pesada de la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 o 14 y ADN que comprende una secuencia de base que codifica la región variable de cadena ligera de la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:6 o 18 y uniendo los ADN a una clase adecuada de genes de región constante del anticuerpo humano, preferentemente  
10 un gen de región constante de Igy1 humano para la cadena pesada y un gen de región constante de Igk humano para la cadena ligera, para construir un gen de anticuerpo humano completo usando un método conocido en la técnica e introduciendo el gen de anticuerpo humano completo en un vector de expresión, introduciendo el vector de expresión en una célula cultivada, cultivando la célula cultivada y purificando un anticuerpo recogido a partir de la célula cultivada usando diversos métodos conocidos en la técnica. Preferentemente, el ADN que comprende una secuencia de base que codifica las secuencias de aminoácidos de región variable de la cadena pesada que se muestran por la SEQ ID NO:10 o 14 comprende las secuencias de base que se muestran por la SEQ ID NO:9 o 13, respectivamente. Preferentemente, el ADN que comprende una secuencia de base que codifica las secuencias de aminoácidos de región variable de la cadena ligera que se muestran por la SEQ ID NO:6 o 18 comprende las secuencias de base que se muestran por la SEQ ID NO:5 o 17, respectivamente.

20 Una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano preferente de la presente invención, que comprende la región variable de la cadena pesada que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 y una región constante de Igy1 humano, es una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:12. Una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano preferente de la presente invención, que comprende la región variable de la cadena ligera que se muestra mediante la SEQ ID NO:18 y una región constante Igk humano, es una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:20. Preferentemente, el ADN que comprende una secuencia de base que codifica una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO: 12 comprende la secuencia de base que se muestra mediante la SEQ ID NO:11. Preferentemente, el ADN que comprende una secuencia de base que codifica una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:20 comprende la secuencia de base que se muestra mediante la SEQ ID NO:19. Ejemplos del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención, que comprenden una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:12 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:20, incluyen un anticuerpo 25-3-2 humano completo tal como se describe en los ejemplos a continuación.

35 Una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano preferente de la presente invención, que comprende la región variable de la cadena pesada que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 y una región constante de Igy1 humano, es una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:12. Una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano preferente de la presente invención, que comprende la región variable de la cadena ligera que se muestra mediante la SEQ ID NO:6 y una región constante Igk humano, es una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:8. Preferentemente, el ADN que comprende una secuencia de base que codifica una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO: 12 comprende la secuencia de base que se muestra mediante la SEQ ID NO:11. Preferentemente, el ADN que comprende una secuencia de base que codifica una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:8 comprende la secuencia de base que se muestra mediante la SEQ ID NO:7. Ejemplos del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención, que comprenden una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:12 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:8, incluyen un anticuerpo 25-3-1 humano completo tal como se describe en los ejemplos a continuación.

40 Una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano preferente de la presente invención, que comprende la región variable de la cadena pesada que se muestra mediante la SEQ ID NO:14 y una región constante de Igy1 humano, es una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:16. Una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano preferente de la presente invención, que comprende la región variable de la cadena ligera que se muestra mediante la SEQ ID NO:6 y una región constante Igk humano, es una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:8. Preferentemente, el ADN que comprende una secuencia de base que codifica una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO: 16 comprende la secuencia de base que se muestra mediante la SEQ ID NO:15. Preferentemente, el ADN que comprende una secuencia de base que codifica una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:8 comprende la secuencia de base que se muestra mediante la SEQ ID NO:7. Ejemplos del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención, que comprenden una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:16 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:8, incluyen un anticuerpo 25-3-3 humano



completo tal como se describe en los ejemplos a continuación.

Una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano preferente de la presente invención, que comprende la región variable de la cadena pesada que se muestra mediante la SEQ ID NO:14 y una región constante de Ig $\gamma$ 1 humano, es una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:16. Una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano preferente de la presente invención, que comprende la región variable de la cadena ligera que se muestra mediante la SEQ ID NO:18 y una región constante Ig $\kappa$  humano, es una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:20. Preferentemente, el ADN que comprende una secuencia de base que codifica una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO: 16 comprende la secuencia de base que se muestra mediante la SEQ ID NO:15. Preferentemente, el ADN que comprende una secuencia de base que codifica una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:20 comprende la secuencia de base que se muestra mediante la SEQ ID NO:19. Ejemplos del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención, que comprenden una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:16 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:20, incluyen un anticuerpo 25-3-4 humano completo tal como se describe en los ejemplos a continuación.

La presente invención también comprende fragmentos de anticuerpo anti-IL-23R humano tales como un fragmento de región variable de cadena única (scFv), Fab, Fab' y F(ab') $_2$ , que comprende la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del anticuerpo de la presente invención y mantiene la actividad de dicho anticuerpo. Cualquier experto en la técnica puede construir un anticuerpo de fusión del anticuerpo anti-IL-23R humano o fragmento de anticuerpo y otro péptido o proteína y también puede construir un anticuerpo modificado que tiene un agente modificante unido al mismo, basándose en la presente invención. El otro péptido o proteína usada para la fusión no está específicamente limitado, siempre y cuando no reduzca la actividad de unión del anticuerpo; ejemplos del mismo incluyen albúmina de suero humana, diversos péptidos marcadores, péptido de motivo de hélice artificial, proteínas de unión de maltosa, glutatión S transferasa, diversas toxinas, otros péptidos o proteínas capaces de promover la multimerización y similares. El agente modificador utilizado para la modificación no queda específicamente limitado, siempre y cuando no reduzca la actividad de unión del anticuerpo; ejemplos del mismo incluyen polietilenglicol, cadenas de azúcar, fosfolípidos, liposomas, compuestos de bajo peso molecular y similares.

El anticuerpo anti-IL-23R humano obtenido de este modo puede purificarse adicionalmente según se requiera y, a continuación formularse según un método convencional. Puede usarse para el tratamiento de enfermedades, que incluyen psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado (LED), enfermedad inflamatoria del intestino (EII) tal como la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Behcet, cáncer y enfermedades oftálmicas tales como uveítis, ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad y manifestación ocular de la enfermedad de Basedow y similares, en las que el IL-23R está implicado en la patología de la enfermedad.

El anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención puede usarse preferentemente como un agente para tratar una enfermedad oftálmica, una enfermedad inflamatoria del intestino o psoriasis. Ejemplos de la formulación de este agente de tratamiento y similares incluyen formulaciones parenterales tales como agentes inyectables, agentes de infusión y gotas oculares, que se administran preferentemente mediante administración intravenosa, administración subcutánea, administración intraocular, administración de gotas oculares y similares. En el proceso de formulación, pueden usarse portadores o aditivos que encajan con estas formulaciones dentro de un intervalo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad del anticuerpo anti-IL-23R humano de la invención añadido en la formulación anteriormente descrita varía dependiendo de la gravedad de los síntomas del paciente o edad, la forma de dosificación de la formulación usada o el título de unión del anticuerpo y similares; por ejemplo, puede usarse aproximadamente de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg del anticuerpo.

La presente invención también proporciona un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención y un vector de expresión que comprende el mismo. La presente invención también proporciona un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la región variable de cadena pesada el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la región variable de la cadena ligera del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención y un vector de expresión que comprende ambas de ellas. El vector de expresión de la presente invención no queda específicamente limitado, siempre y cuando puede expresar un gen que codifique el anticuerpo de la presente invención o su región de variable de cadena pesada y/o región variable de cadena ligera en diversas células huésped de células procariotas y/o células eucariotas y produzca estos polipéptidos. Ejemplos del mismo incluyen vectores plásmidos, vectores virales (por ejemplo, adenovirus, retrovirus) y similares. Preferentemente, el vector de expresión de la presente invención comprende un polinucleótido que comprende o bien una secuencia que codifica la cadena pesada o la cadena ligera del anteriormente descrito anticuerpo de la presente invención o tanto un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena pesada del anticuerpo de la presente invención como un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena ligera del anticuerpo de la presente invención.

El vector de expresión de la presente invención puede comprender un promotor operativamente unido al gen que codifica el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención o la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera del mismo. Ejemplos de un promotor para expresar un gen que codifique el anticuerpo de la presente invención o la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera del mismo en una bacteria incluyen promotor de Trp, promotor de lac, promotor de recA, promotor de  $\lambda$ PL, promotor de lpp, un promotor de tac y similares, cuando el huésped es una bacteria del género *Escherichia*. Ejemplos de un promotor para la expresión en levadura incluyen promotor de PH05, promotor de PGK, promotor de GAP y promotor de ADH y algunos ejemplos de un promotor para la expresión en el género *Bacillus* incluyen promotor de SL01, un promotor de SP02, un promotor de penP y similares. Cuando el huésped es una célula eucariota tal como una célula de mamífero, ejemplos del promotor incluyen promotor derivado de SV40, promotor de retrovirus, promotor de choque térmico y similares.

Cuando se usa una bacteria, en particular *Escherichia coli*, como la célula huésped, el vector de expresión de la presente invención puede comprender además un codón de iniciación, un codón de terminación, una región terminadora y una unidad replicable. Cuando se usa una levadura, una célula de animal o célula de insecto como huésped, el vector de expresión de la presente invención puede comprender un codón de iniciación y un codón de parada. En este caso, puede comprender una secuencia de control, regiones no codificadoras en el extremo 5' y extremo 3' de un gen que codifica el anticuerpo de la presente invención o la región variable de la cadena pesada o región variable de la cadena ligera del mismo, una secuencia de señal de secreción, una zona de unión de corte y empalme, una región de poliadenilación, una unidad replicable o similar. Asimismo, puede comprender un marcador de selección que es de uso común (por ejemplo, gen resistente a tetraciclina, gen resistente a ampicilina, gen resistente a kanamicina, gen resistente a neomicina, gen de ácido dihidrofólico reductasa) según el uso previsto.

La presente invención también proporcionar un transformante introducido con un gen que codifica el anticuerpo de la presente invención o un gen que codifica la cadena pesada del anticuerpo de la presente invención y la cadena ligera del anticuerpo de la presente invención. Tal transformante puede prepararse mediante, por ejemplo, la transformación de una célula huésped con el vector de expresión de la presente invención. Una célula huésped que se utiliza para preparar el transformante no queda específicamente limitada, siempre cuando sea adecuada para el vector de expresión anteriormente mencionada y sea transformable; ejemplos de la misma incluyen diversas células tales como células naturales o líneas de células establecidas artificialmente que se usan en el campo técnico de la presente invención (por ejemplo, bacterias (bacterias del género *Escherichia*, bacterias del género *Bacillus*), levaduras (el género *Saccharomyces*, el género *Pichia* y similares), células de animal o células de insecto (por ejemplo, Sf9) y similares. La transformación puede realizarse mediante cualquier método conocido *per se*.

El transformante de la presente invención es una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena pesada del anteriormente descrito anticuerpo de la presente invención y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena ligera del anticuerpo de la presente invención, o una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena pesada del anticuerpo anteriormente mencionado de la presente invención y un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena ligera del anticuerpo de la presente invención.

La presente invención también proporciona un método para producir el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención, comprendiendo el método expresar en una célula huésped un gen que codifica el anticuerpo de la presente invención o un gen que codifica la cadena pesada del anticuerpo de la presente invención y un gen que codifica la cadena ligera del anticuerpo de la presente invención, es decir, usando dicho transformante. Preferentemente, la célula huésped que se usa en el anterior método es una célula huésped transformada con el anteriormente descrito vector de expresión de la presente invención y el vector de expresión puede comprender de forma separada o simultánea un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena pesada del anticuerpo de la presente invención y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena ligera del anticuerpo de la presente invención.

Cuando se produce el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención, el transformante puede cultivarse en un medio nutritivo. El medio nutritivo contiene preferentemente una fuente de carbono y una fuente de nitrógeno inorgánico o una fuente de nitrógeno orgánico, que se requieren para el crecimiento del transformante. Ejemplos de la fuente de carbono incluyen glucosa, dextrano, almidón soluble, sacarosa y similares; ejemplos de la fuente de nitrógeno inorgánico o fuente de nitrógeno orgánico incluyen sales de amonio, nitratos, aminoácidos, agua de remojo de maíz, peptona, caseína, extracto de carne, torta de soja, extracto de patata y similares. Si se desea, otros nutrientes (por ejemplo, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de calcio, dihidrogenofosfato de sodio, cloruro de magnesio), vitaminas, antibióticos (por ejemplo, tetraciclina, neomicina, ampicilina, kanamicina y similares) y similares) pueden estar contenidos.

El cultivo del transformante se realiza mediante un conocido *per se*. Se seleccionan de forma adecuada las condiciones de cultivo, por ejemplo, temperatura, pH del medio y tiempo de cultivo. Por ejemplo, cuando el huésped es una célula de animal, puede usarse como medio un medio MEM (Science, Vol.122, pág.501, 1952), medio DMEM (Virology, Vol.8, pág.396, 1959), medio RPMI1640 (J. Am. Med. Assoc., Vol.199, pág.519, 1967), medio 199 (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., Vol.73, pág.1, 1950) medio definido químico (por ejemplo, CD-CHO (Invitrogen)) y similares que contiene

aproximadamente del 5 % al 20 % de suero bovino fetal. El pH del medio es preferentemente de aproximadamente 6 a 8, el cultivo se realiza normalmente a aproximadamente de 30 °C a 40 °C durante aproximadamente de 15 a 72 horas y puede realizarse aireación o agitación según sea necesario. Cuando el huésped es una célula de insecto, por ejemplo, puede mencionarse suero de medio de Grace (Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., Vol.82, pág.8404, 1985) y similares que comprende bovino fetal, y el pH del mismo es preferentemente de aproximadamente 5 a 8. El cultivo se realiza normalmente a aproximadamente de 20 °C a 40 °C durante aproximadamente de 15 a 100 horas y puede realizarse aireación o agitación según sea necesario. Cuando el huésped es una bacteria, *actinomyces*, levadura o un hongo filamentoso, por ejemplo, un medio líquido que comprende las anteriormente descritas fuentes nutritivas es adecuado. Un medio que tiene un pH de 5 a 8 es preferente. Cuando el huésped es *E. coli*, ejemplos preferentes del medio incluyen medio LB, medio M9 (Miller y col., Exp. Mol. Genet, Cold Spring Harbor Laboratory, pág.431, 1972) y similares. En este caso, el cultivo puede realizarse normalmente de 14 °C a 43 °C durante aproximadamente de 3 a 24 horas, mientras que la aireación o agitación se realiza según sea necesario. Cuando el huésped es una bacteria del género *Bacillus*, el cultivo puede realizarse normalmente de 30 °C a 40 °C durante aproximadamente de 16 a 96 horas, mientras que la aireación o agitación se realiza según sea necesario. Cuando el huésped es una levadura, ejemplos del medio incluyen medio mínimo de Burkholder (Bostian, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.77, pág.4505, 1980), y el pH del medio es de forma deseable de 5 a 8. El cultivo se realiza normalmente a aproximadamente de 20 °C a 35 °C durante aproximadamente de 14 a 144 horas y puede realizarse aireación o agitación según sea necesario.

El anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención puede recuperarse, preferentemente aislarse y purificarse, a partir de un transformante cultivado tal como se ha descrito anteriormente. Ejemplos del método de aislamiento y purificación incluyen métodos basados en diferencias en solubilidad, tales como precipitación por sales y disolventes; métodos basados en diferencias en peso molecular, tales como diálisis, ultrafiltración, filtración por gel y electroforesis de geles de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico; métodos basados en diferencias en carga eléctrica, tal como cromatografía de intercambio iónico y cromatografía de hidroxilapatita; métodos basados en afinidad específica, tales como la cromatografía de afinidad; métodos basados en diferencias en hidrofobicidad, tales como cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa; métodos basados en diferencias en punto isoeléctrico, tales como enfoque isoeléctrico; y similares.

Aunque la presente invención se ha descrito generalmente anteriormente, se proporcionan ejemplos específicos en el presente documento solo para una mejor comprensión de la presente invención. Estos ejemplos son para fines únicamente ilustrativos y no limitan el alcance de la presente invención.

#### [Ejemplos]

Los procedimientos que implican el uso de un kit o un reactivo y similares se realizaron según el protocolo adjunto a menos que se indique lo contrario.

(Ejemplo 1: Preparación de proteínas de fusión de Fc de IL-23R-ratón de mono)

Los presentes inventores crearon una proteína de fusión de la secuencia de región extracelular de una secuencia de IL-23R humano (documento no de patente 1, aminoácidos en posiciones de 24 a 353 de la SEQ ID NO:21) con la región de Fc de la inmunoglobulina de ratón (proteína de fusión de Fc de IL-23R-ratón humano) para usar la proteína como antígeno y un material de criba para construir un anticuerpo anti-IL-23R. Específicamente, la secuencia de región extracelular del IL-23R humano se amplificó mediante PCR usando los cebadores ED14-1 (SEQ ID NO:22) y ED14-2 (SEQ ID NO:23) y se insertó en los sitios de *EcoRI* y *BglII* de pFUSE-mIgG2A-Fc2 (InvivoGen) que es un vector para la expresión de una proteína de fusión de Fc de ratón, obteniendo, de este modo, un vector de expresión de IL-23R de fusión de Fc. En el presente documento, el gen amplificado mediante PCR incluía dos sitios de *EcoRI* la secuencia del cebador ED14-1 y la secuencia del gen de IL-23R humano, pero se obtuvo un fragmento de gen en el que el sitio de *EcoRI* en el IL-23R no se digirió mediante digestión parcial y una electroforesis de gel de agarosa y se insertó en el vector de expresión. El vector construido se introdujo en células FreeStyle 293 (Invitrogen) usando fectina 293 (Invitrogen) que es un reactivo de introducción de gen y las células se cultivaron en un sistema de cultivo libre de suero usando un medio de expresión de FreeStyle 293 (Invitrogen), después del cual se recogió un sobrenadante de cultivo que comprendía la proteína de fusión de Fc de IL-23R-ratón humano. La proteína se purificó a partir del sobrenadante de cultivo recogido usando una columna HiTrapA (GE Healthcare Japan) y un sistema AKTA (GE Healthcare Japan) que es un sistema de purificación de proteínas y se usó en el experimento que se describe a continuación. También se obtuvo una proteína de fusión de Fc de IL-23R-ratón mediante el mismo método usando la secuencia de región extracelular de la secuencia de IL-23R de mono.

(Ejemplo 2: Preparación de células 293 que expresan IL-23R humano)

Los presentes inventores obtuvieron células que expresaban IL-23R de longitud completa humano para usarlas como un antígeno de célula para someter a ensayo la actividad de unión del anticuerpo anti-IL-23R y obtener un anticuerpo.

5 Un gen de IL-23R de longitud completa (documento no de patente 1, la longitud completa de la SEQ ID NO:21) se amplificó mediante PCR usando los cebadores AA26-Fw (SEQ ID NO:24) y AA10-4 (SEQ ID NO:25), y el fragmento de gen se insertó en un vector pCR2.1-TOPO (Invitrogen) que es un vector de clonación. Después de la secuenciación, el fragmento de gen se recombinó con un vector pcDNA3.1 (Invitrogen) que es un vector para la expresión en células mamíferas. El vector se introdujo en células 293, que son células cultivadas establecidas humanas, usando

10 Lipofectamina 2000 (Invitrogen). Las células se cultivaron de forma selectiva con medio RPMI1640 que contenía G418 y, a continuación, se monoclonaron mediante un método de dilución limitante. A continuación, se seleccionó un clon que mostraba una alta expresión de proteína mediante medición de citometría de flujo usando un anticuerpo anti-IL-23R humano marcado con tinción (R&D Systems), obteniendo, de este modo, células que expresan IL-23R humano.

15 (Ejemplo 3: Construcción de hibridoma que produce anticuerpo anti-IL-23R)

Los presentes inventores inmunizaron ratones de VelocImmune con la proteína de fusión IL-23R-Fc humano o las células que expresan IL-23R humano obtenidas en los Ejemplos 1 y 2, respectivamente, junto con un adyuvante que provocaba una respuesta inmune, para obtener un anticuerpo anti-IL-23R humano. Los ratones se inmunizaron varias

20 veces y finalmente se inmunizaron una vez ha aumentado el título de anticuerpo de sangre. se recogió el ganglio esplénico o linfático y similares de los ratones inmunizados según un método normal y se recogieron de los mismos los linfocitos y se fusionaron con la célula de mieloma de ratón SP2/0, formando, de este modo, un hibridoma. Se prepararon muestras de dilución limitante del hibridoma y se sometieron a monoclonación. Cada uno de los clones se sometió a un cultivo de escalado y, a continuación, el medio se reemplazó con medio de hibridoma CD libre de suero

25 (Invitrogen), seguido de cultivo durante 5 horas. El anticuerpo se purificó a partir del sobrenadante de cultivo obtenido usando una columna de centrifugación de proteína G (Pro-Chem).

(Ejemplo 4: ensayo ELISA)

Los presentes inventores usaron un antígeno ELISA para medir la actividad de unión específica a antígeno del anticuerpo. La proteína de fusión IL-23R-Fc de ser humano o mono se inmovilizó sobre una placa de 384 pocillos de Maxisorp (Nunc, Inc.) a una concentración de 500 ng/ml. Se añadió a la misma un agente bloqueante (Blocking One; Nacalai Tesque, Inc.) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado dos veces con un tampón de lavado [TPBS: una solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía 0,05 % de Tween-20], y las

30 muestras de anticuerpo purificadas se diluyeron en serie de forma adecuada y se añadieron a la misma. La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado de cuatro veces con TPBS y se añadió anticuerpo de Ig de HRP-conejo anti-ratón (DAKO) que se diluyó 2.000 veces con un tampón de dilución (Blocking One que se diluyó dos veces con PBS). La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado cuatro veces con un tampón de lavado. Se añadieron 40µl de sustrato ELISA de quimioluminiscencia BM

35 (POD) (Roche Diagnostics), que es un reactivo para detectar la luminiscencia química, y se midió la cantidad de quimioluminiscencia con un contador de EnVision (Perkin Elmer). Cada anticuerpo se sometió a ensayo por duplicado y el CE50 se analizó mediante ajuste de curva. En este ensayo, se usó como anticuerpo comparativo una proteína de fusión obtenida reemplazando la región de Fc del anticuerpo anti-IL-23R humano hum20D7 (documento de patente 1) con la región de Fc de ratón (en lo sucesivo denominado como hum20D7-mFc). Asimismo, la razón por la cual el

40 hum20D7 se fusionó con la región de Fc de ratón para preparar un anticuerpo de fusión fue para usar el anticuerpo de Ig de anti-ratón como anticuerpo secundario y la región de Fc de ratón podría reconocerse por el anticuerpo de Ig de anti-ratón, haciendo posible, de este modo, la medición de la actividad.

Como resultado, se encontró que el anticuerpo (anticuerpo quimérico) nombrado 25-3 tenía una alta actividad de unión para el IL-23R humano, como hum20D7-mFc (Tabla 1). Asimismo, respecto la unión al IL-23R de mono, el hum20D7-mFc no mostró actividad de unión para el IL-23R de mono, mientras que 25-3 mostró una alta actividad de unión para el IL-23R de mono (Tabla 2).

Tabla 1: Actividades de unión de anticuerpo anti-IL-23R humano para IL-23R humano

[Tabla 1]

Nombre del anticuerpo	CE50 (ng/ml)
25-3 (quimérico)	21
hum20D7-mFc	14

Tabla 2: Actividades de unión de anticuerpo anti-IL-23R humano para IL-23R de mono

[Tabla 21

Nombre del anticuerpo	CE50 (ng/ml)
25-3 (quimérico)	28
hum20D7-mFc	>10000

(Ejemplo 5: Determinación de secuencias de anticuerpo)

5 Para el anticuerpo 25-3 identificado mediante el ensayo anteriormente descrito, los presentes inventores clonaron genes que codificaban la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo a partir de los hibridomas. Se extrajo el ARN de cada uno de los hibridomas y se convirtió en ADNc usando un kit de amplificación de ADNc (SMARTer RACE cDNA Amplification kit; Clontech). A continuación, las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera se extendieron y amplificaron mediante PCR. Los productos de PCR se secuenciaron directamente mediante un secuenciador (ABI PRISM 3100; Applied Biosystems). Asimismo, los productos de PCR se recombinaron con un vector de subclonación del productor de PCR tal como pCR3.1-TOPO (Invitrogen) y, a continuación, se analizaron las secuencias de gen del mismo, determinando, de este modo, las secuencias del mismo.

15 La secuencia de base determinada de la región variable de cadena pesada de 25-3 se muestra mediante la SEQ ID NO:1, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:2. La secuencia de base de la región variable de la cadena ligera de 25-3 se muestra mediante la SEQ ID NO:5, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:6.

(Ejemplo 6: Construcción de anticuerpo humano completo)

20 La región variable del anticuerpo anteriormente descrito deriva de seres humanos y la región constante de la misma deriva de ratones. Por tanto, los presentes inventores construyeron vectores de expresión que comprendía tanto genes de cadena pesada como de cadena ligera usando un vector de GS (Lonza Biologics) y construyeron un anticuerpo humano completo. Específicamente, se unió una secuencia de señal al extremo 5' del gen de región variable de la cadena pesada del anticuerpo y el gen de región constante de Igy1 humano [Man Sung Co y col., (1992) J Immunol.Vol.148(4): 1149-1154] se unió al extremo 3' del gen de la cadena pesada se insertaron en el vector GS pEE6.4. Asimismo, se unió una secuencia de señal al extremo 5' de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo y el gen de región constante de una cadena  $\kappa$  humana (Man Sung Co y col. tal como se ha mencionado anteriormente) se unió al extremo 3' y los genes de la cadena ligera se insertaron en el vector GS pEE12.4.

30 La secuencia de base de la cadena ligera pesada del anticuerpo humano completamente construido de 25-3 (25-3 humano completo) se muestra mediante la SEQ ID NO:3, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:4. La secuencia de base de la cadena ligera del anticuerpo se muestra mediante la SEQ ID NO:7, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:8.

(Ejemplo 7: Construcción de variantes del anticuerpo humano completo)

40 Además, los presentes inventores introdujeron mutaciones de aminoácidos en la región variable de la cadena pesada y/o región variable de cadena ligera del 25-3 humano completo anteriormente descrito para realizar cuatro variantes del anticuerpo (cada una se denominó 25-3-1 humano completo), 25-3-2 humano completo, 25-3-3 humano completo, 25-3-4 humano completo).

45 La secuencia de base de la región variable de la cadena pesada del 25-3-1 completo humano construido se muestra mediante la SEQ ID NO:9, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:10. La secuencia de base de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo se muestra mediante la SEQ ID NO:5, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:6. La secuencia de base de la cadena pesada de 25-3-1 humano completo se muestra mediante la SEQ ID NO:11, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:12. La secuencia de base de la cadena ligera del anticuerpo se muestra mediante la SEQ ID NO:7, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:8.

50 La secuencia de base de la región variable de la cadena pesada del 25-3-2 completo humano construido se muestra mediante la SEQ ID NO:9, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:10. La secuencia de base de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo se muestra mediante la SEQ ID NO:17, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:18. La secuencia de base de la cadena pesada de 25-3-2 humano completo se muestra mediante la SEQ ID NO:11, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:12. La secuencia de base de la cadena ligera del anticuerpo se muestra mediante la SEQ ID NO:19, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:20.

60 La secuencia de base de la región variable de la cadena pesada del 25-3-3 completo humano construido se muestra mediante la SEQ ID NO:13, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:14. La secuencia de base de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo se muestra mediante la SEQ ID NO:5, y la

secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:6. La secuencia de base de la cadena pesada de 25-3-3 humano completo se muestra mediante la SEQ ID NO:15, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:16. La secuencia de base de la cadena ligera del anticuerpo se muestra mediante la SEQ ID NO:7, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:8.

5 La secuencia de base de la región variable de la cadena pesada del 25-3-4 completo humano construido se muestra mediante la SEQ ID NO:13, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:14. La secuencia de base de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo se muestra mediante la SEQ ID NO:17, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:18. La secuencia de base de la cadena pesada de 25-3-4 humano completo se muestra mediante la SEQ ID NO:15, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:16. La secuencia de base de la cadena ligera del anticuerpo se muestra mediante la SEQ ID NO:19, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO:20.

(Ejemplo 8: Expresión y purificación del anticuerpo humano completo)

15 Usando los vectores GS anteriormente descritos insertados con los genes de la cadena pesada y la cadena ligera de cada uno de los anticuerpos, respectivamente, se llevó a cabo la expresión de los anticuerpos mediante expresión constitutiva. Para la expresión constitutiva, los vectores GS anteriormente descritos insertados con los genes de la cadena pesada y la cadena ligera de cada uno de los anticuerpos, respectivamente, se digirieron con las enzimas de restricción *NofI* y *PvuI* y se ligaron entre sí usando el Kit de Ligación-Conveniencia (NIPPONGENE) o alta ligación (TOYOBO), construyendo, de este modo, vectores GS en los que se insertaron genes tanto en la cadena pesada como en la cadena ligera. Los vectores de expresión codifican la cadena pesada de longitud completa y cadena ligera y sintetasa de glutamina, y los anticuerpos se expresaron mediante transfección en células CHO-K1SV. Los sobrenadantes de cultivo se purificaron usando una columna de proteína A o proteína G (GE Healthcare Japan), obteniendo, de este modo, un anticuerpo purificado para cada uno de los anticuerpos humanos completos.

(Ejemplo 9: ensayo ELISA de los anticuerpos humanos completos)

30 Los presentes inventores usaron un antígeno ELISA para medir las actividades de unión específicas a antígeno de los anticuerpos humanos completos construidos en el Ejemplo anteriormente descrito. Una proteína de fusión IL-23R-Fc de ser humano o mono se inmovilizó sobre una placa de 384 pocillos de Maxisorp (Nunc, Inc.) a una concentración de 500 ng/ml. Se añadió a la misma un agente bloqueante (Blocking One; Nacalai Tesque, Inc.) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado dos veces con un tampón de lavado [TPBS: 0,05 % de solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contiene Tween 20] y cada una de las muestras de anticuerpo purificadas se diluyó en serie de forma adecuada y se añadieron a la misma. La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado de cuatro veces con TPBS y se añadió como anticuerpo secundario anticuerpo de IgG anti-humano marcado con HRP (DAKO) que se diluyó 2.000 veces con tampón de dilución (Blocking One que se diluyó dos veces con PBS). La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado cuatro veces con un tampón de lavado. Se añadieron al mismo 40µl de sustrato ELISA de quimioluminiscencia BM (POD) (Roche Diagnostics) que es un reactivo para detectar quimioluminiscencia y la cantidad de quimioluminiscencia se midió con un contador de EnVision (Perkin Elmer). Cada uno de los anticuerpos se sometió a ensayo por duplicado y el CE 50 se analizó mediante ajuste de curva.

45 Como resultado, se encontró que el anticuerpo humano completo de la presente invención realizado en el Ejemplo anteriormente descrito tenía una alta actividad de unión para el IL-23R humano (Tabla 3). Asimismo, respecto la unión al IL-23R de mono, se encontró que el hum20D7 no mostró actividad de unión para el IL-23R de mono, mientras que los anticuerpo humanos completos de la presente invención todos tenían una alta actividad de unión para el IL-23R de mono (Tabla 4).

50 Tabla 3: Actividades de unión de anticuerpos anti-IL-23R humano completo para IL-23R humano

[Tabla 3]

Nombre del anticuerpo	CE50 (ng/ml)
25-3 humano completo	19,04
25-3-1 humano completo	17,57
25-3-2 humano completo	16,38
25-3-3 humano completo	22,07
25-3-4 humano completo	22,28
hum20D7	45,24

Tabla 4: Actividades de unión de anticuerpos anti-IL-23R humano completo para IL-23R de humano

[Tabla 4]

Nombre del anticuerpo	CE50 (ng/ml)
25-3 humano completo	12,35
25-3-1 humano completo	12,41
25-3-2 humano completo	12,23
25-3-3 humano completo	12,12
25-3-4 humano completo	12,13
hum20D7	>10000

(Ejemplo 10: Ensayo de inhibición de proliferación celular de Kit-225 inducible por IL-23 humano)

5 Los presentes inventores investigaron la actividad inhibitoria de proliferación celular usando células de Kit-225 (documento no de patente 1) que proliferan en respuesta a IL-23 para medir las actividades neutralizantes específicas a antígeno de los anticuerpos humanos completos. En este ensayo, las células del Kit-225 subcultivadas en presencia de IL-2 se lavaron tres veces con RPMI 1640 que contenía el 10 % de FBS y el 1 % de penicilina/estreptomicina para retirar IL-2 y, a continuación, se preparó una suspensión celular que tenía una concentración celular de 75.000 células/ml con el mismo medio y se dispensó en una placa de 96 pocillos a 100 µl/pocillo. Se preparó una serie de dilución de cuatro veces de las muestras del anticuerpo purificado con el mismo medio hasta 2.000 ng/ml y la dilución se añadió a las células y se agitó con un mezclador de placa. Se añadió IL-23 humano (Humanzyme) a una concentración final de 2 ng/ml, se agitó y a continuación se incubó a 37 °C con un 5 % de CO<sub>2</sub> durante 5 días. Los grupos que contenían solo el medio en el lugar de la muestra del anticuerpo se establecieron como grupos de control, en el que se usó un grupo que contenía IL-23 como un control del 100 % y se usó un grupo que no contenía IL-23 como un control del 0 %. A continuación, se llevó a cabo la cuantificación usando CellTiter-Glo (Promega) que es un reactivo para medir el número de células proliferadas y se analizó el valor CI50 mediante ajuste de curva.

20 Como resultado, podría verse que todos los anticuerpos humano completos de la presente invención tenían una alta actividad neutralizante frente a la proliferación celular inducible por IL-23 humana en comparación con hum20D7 (Tabla 5).

25 Tabla 5: Actividades inhibitorias de proliferación celular de Kit-225 inducible por IL-23 humana de anticuerpo anti-IL-23R humano

[Tabla 5]

Nombre del anticuerpo	CI50 (ng/ml)
25-3 humano completo	2,25
25-3-1 humano completo	3,09
25-3-2 humano completo	2,66
25-3-3 humano completo	5,68
25-3-4 humano completo	3,48
hum20D7	27,6

[Aplicabilidad Industrial]

30 Los anticuerpos anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención son útiles para la prevención o tratamiento de diversas enfermedades en las que la IL-23 humana está implicada en la patología de la enfermedad.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 35 <110> Astellas Pharma Inc.
- <120> Novedoso anticuerpo antirreceptor IL-23 humano
- 40 <130> A13002A00

ES 2 701 064 T3

<150> JP2012-40958  
<151> 28/02/2012

5 <160> 25

<170> PatentIn versión 3.5

10 <210> 1  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Gen de VH de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 1

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga caggtgaagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgctctg tctctggtgg ctccatcgac agtggtgatc actactggac ctggatccgc	120
caacaccctg gggaggtcct ggagtggatt ggctacatct attccagtgg gcacacctac	180
tacagcccgt ccctcaagag tcgacttacc atgtcattag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaggc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tttattactg tgcgagagtt	300
ggtgactacg agtggttcga cacctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcctca	357

20 <210> 2  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> VH de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 2



ES 2 701 064 T3

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Asp Ser Gly  
 20 25 30

Asp His Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Glu Val Leu Glu  
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly His Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser  
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Met Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
 65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 3  
 <211> 1350  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Gen de cadena H de anticuerpo anti-IL-23R humano

10

<400> 3

ES 2 701 064 T3

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga caggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60  
 acctgctctg tctctggtgg ctccatcgac agtggtgatc actactggac ctggatccgc 120  
 caacaccctg gggaggtcct ggagtggatt ggctacatct attccagtgg gcacacctac 180  
 tacagcccgt ccctcaagag togacttacc atgtcattag acacgtctaa gaaccagttc 240  
 tccctgagggc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tttattactg tgcgagagtt 300  
 ggtgactacg agtggttcga cacctggggc caggaaccctc tggtcaccgt ctccctcagcc 360  
 tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420  
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480  
 aactcagggc ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga 540  
 ctctactccc ttagtagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600  
 atctgcaacg tgaatcacia gccccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 660  
 tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 720  
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag 780  
 gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840  
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900  
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacccgc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960  
 tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020  
 gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080  
 accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140  
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200  
 gactccgacg gtccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260  
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320  
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1350

<210> 4  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cadena H de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 4

5

10

ES 2 701 064 T3

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Asp Ser Gly  
 20 25 30

Asp His Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Glu Val Leu Glu  
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly His Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser  
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Met Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
 65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Asp Tyr Glu Trp Phe Asp Thr 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 2 701 064 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

ES 2 701 064 T3

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

Lys

5 <210> 5  
 <211> 342  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Gen de VL de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 5

gacatcgtga	tgacccagtc	tccagactcc	ctggctgtgt	cactgggcga	gagggccacc	60
atcaactgca	agtccagcca	gactatmtta	tacccttcca	ataatatgaa	ttacttaggt	120
tggtaccagc	agagagcagg	acagtctcct	aggctgctca	tttactgggc	atctaccgg	180
gaatccgggg	tccctgaccg	attcagtggc	agcgggtctg	ggacagattt	cactcttacc	240
atcagcagcc	tgaggctga	agatgtggca	gtttattact	gtcaacaata	ttatagtagt	300
cttccgacgt	tcggccaagg	gaccaaggtg	gaaatcaaac	gg		342

15 <210> 6  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> VL de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 6

ES 2 701 064 T3

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

Lys Arg

<210> 7  
 <211> 663  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Gen de cadena L de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 7

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt cactgggcca gagggccacc 60  
 atcaactgca agtccagcca gactatttta tacccttcca ataatatgaa ttacttaggt 120  
 tggtagcagc agagagcagg acagtctcct aggctgctca tttactgggc atctaccggg 180  
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactcttacc 240  
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtagt 300  
 cttccgacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac ggactgtggc tgcaccatct 360  
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420  
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480  
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540  
 ctgagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600  
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gtttcaacag gggagagtgt 660  
 tag 663

<210> 8  
 <211> 220

ES 2 701 064 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Cadena L de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 8

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

<210> 9

ES 2 701 064 T3

<211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Gen de VH de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 9

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtcctc 60  
 acctgctctg tctctggtgg ctccatcgac agtggtgatc actactggac ctggatccgc 120  
 caacaccctg ggaagggcct ggagtggatt ggctacatct attccagtgg gcacacctac 180  
 tacagcccgt ccctcaagag tcgagtgacc atctcagtgg acacgtctaa gaaccagttc 240  
 tccctgagggc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tttattactg tgcgagagtt 300  
 10 ggtgactacg agtggttcga cacctggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 10  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> VH de anticuerpo anti-IL-23R humano

20 <400> 10

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



ES 2 701 064 T3

<210> 11  
 <211> 1350  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Gen de cadena H de anticuerpo anti-IL-23R humano

10

<400> 11

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc      60
acctgctctg tctctgggtg ctccatcgac agtggatgatc actactggac ctggatccgc      120
caacaccctg ggaagggcct ggagtggatt ggctacatct attccagtgg gcacacctac      180

tacagcccgt ccctcaagag tcgagtgacc atctcagtgg acacgtctaa gaaccagttc      240
tccctgaggc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tttattactg tgcgagagtt      300
ggtgactacg agtggttcga cacctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctcagcc      360
tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc      420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg      480
aactcagggc ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga      540
ctctactccc ttagtagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac      600
atctgcaacg tgaatcacia gccacagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagccaaa      660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg      720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag      780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac      840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc      900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag      960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa     1020
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg     1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc     1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg     1200
gactccgacg gtccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag     1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag     1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga                                     1350
    
```

15

<210> 12  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 701 064 T3

<223> Cadena H de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 12

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Asp Ser Gly  
          20                   25                   30

Asp His Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
          35                   40                   45

5

ES 2 701 064 T3

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly His Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser  
 50 55 60  
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Val Gly Asp Tyr Glu Trp Phe Asp Thr 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300

ES 2 701 064 T3

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
435 440 445

Lys

<210> 13  
<211> 357  
5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Gen de VH de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 13

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60  
acctgctctg tctctggtgg ctccatcagc agtggatgac actactggac ctggatccgc 120  
caacaccctg ggaagggcct ggagtggatt ggctacatct attccagtgg gcacacctac 180  
tacagcccgt ccctcaagag tcgagtgacc atctcagtgg acacgtctaa gaaccagttc 240  
tcctgagggc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tttattactg tgcgagagtt 300  
ggtgactacg agtggttcga cacctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

15 <210> 14  
<211> 119  
<212> PRT

ES 2 701 064 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH de anticuerpo anti-IL-23R humano

5

<400> 14

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly  
20 25 30

Asp His Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly His Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser  
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

10

<210> 15

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Gen de cadena H de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 15

ES 2 701 064 T3

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60  
acctgctctg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatc actactggac ctggatccgc 120  
caacaccctg ggaagggcct ggagtggatt ggctacatct attccagtgg gcacacctac 180  
tacagcccgt ccctcaagag tcgagtgacc atctcagtgg acacgtctaa gaaccagttc 240  
tccctgaggc tgagctctgt gactgcccgc gacacggccg tttattactg tgcgagagtt 300  
ggtgactacg agtggttcga cacctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctcagcc 360  
  
tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420  
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480  
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga 540  
ctctactccc ttagtagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttggggc cagacctac 600  
atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaa 660  
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 720  
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag 780  
gtcacaatgc tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840  
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900  
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960  
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020  
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080  
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140  
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200  
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260  
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgacg 1320  
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1350

<210> 16  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Cadena H de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 16

5

10

ES 2 701 064 T3

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly  
20 25 30

Asp His Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly His Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser  
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
65 70 75 80

ES 2 701 064 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Asp Tyr Glu Trp Phe Asp Thr 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys



ES 2 701 064 T3

				325						330						335			
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr				
			340					345					350						
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr				
			355				360					365							
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu				
	370					375					380								
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu				
	385				390					395					400				
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys				
				405					410					415					
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu				
			420					425					430						
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly				
		435					440					445							

Lys

	<210> 17	
	<211> 342	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Gen de VL de anticuerpo anti-IL-23R humano	
	<400> 17	
	gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt cactgggcca gagggccacc	60
	atcaactgca agtccagcca gactatttta tacccttcca ataatatgaa ttacttaggt	120
	tggtaccagc agaaaccagg acagtctcct aggctgctca tttactgggc atctaccgg	180
	gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactcttacc	240
	atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtagt	300
	cttccgacgt tccggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gg	342
15	<210> 18	
	<211> 114	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> VL de anticuerpo anti-IL-23R humano	

ES 2 701 064 T3

<400> 18

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Ile Leu Tyr Pro  
 20 25 30

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

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
 85 90 95

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

Lys Arg

- 5 <210> 19
- <211> 663
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Gen de cadena L de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 19

ES 2 701 064 T3

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt cactgggcga gagggccacc 60  
atcaactgca agtccagcca gactatitta tacccttcca ataatatgaa ttacttaggt 120  
tggtaccagc agaaaccagg acagtctcct aggctgctca ttactgggc atctaccgg 180  
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactcttacc 240  
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtagt 300  
cttccgacgt tccgccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac ggactgtggc tgcaccatct 360  
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420  
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagtgga taacgccctc 480  
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540  
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaaagt ctacgcctgc 600  
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660  
tag 663

5 <210> 20  
<211> 220  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Cadena L de anticuerpo anti-IL-23R humano  
<400> 20

ES 2 701 064 T3

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

<210> 21  
 <211> 629  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 21

ES 2 701 064 T3

Met Asn Gln Val Thr Ile Gln Trp Asp Ala Val Ile Ala Leu Tyr Ile  
 1 5 10 15

Leu Phe Ser Trp Cys His Gly Gly Ile Thr Asn Ile Asn Cys Ser Gly  
 20 25 30

His Ile Trp Val Glu Pro Ala Thr Ile Phe Lys Met Gly Met Asn Ile  
 35 40 45

Ser Ile Tyr Cys Gln Ala Ala Ile Lys Asn Cys Gln Pro Arg Lys Leu  
 50 55 60

His Phe Tyr Lys Asn Gly Ile Lys Glu Arg Phe Gln Ile Thr Arg Ile  
 65 70 75 80

Asn Lys Thr Thr Ala Arg Leu Trp Tyr Lys Asn Phe Leu Glu Pro His  
 85 90 95

Ala Ser Met Tyr Cys Thr Ala Glu Cys Pro Lys His Phe Gln Glu Thr  
 100 105 110

Leu Ile Cys Gly Lys Asp Ile Ser Ser Gly Tyr Pro Pro Asp Ile Pro  
 115 120 125

Asp Glu Val Thr Cys Val Ile Tyr Glu Tyr Ser Gly Asn Met Thr Cys  
 130 135 140

Thr Trp Asn Ala Gly Lys Leu Thr Tyr Ile Asp Thr Lys Tyr Val Val  
 145 150 155 160

His Val Lys Ser Leu Glu Thr Glu Glu Glu Gln Gln Tyr Leu Thr Ser  
 165 170 175

Ser Tyr Ile Asn Ile Ser Thr Asp Ser Leu Gln Gly Gly Lys Lys Tyr  
 180 185 190

ES 2 701 064 T3

Leu Val Trp Val Gln Ala Ala Asn Ala Leu Gly Met Glu Glu Ser Lys  
 195 200 205  
 Gln Leu Gln Ile His Leu Asp Asp Ile Val Ile Pro Ser Ala Ala Val  
 210 215 220  
 Ile Ser Arg Ala Glu Thr Ile Asn Ala Thr Val Pro Lys Thr Ile Ile  
 225 230 235 240  
 Tyr Trp Asp Ser Gln Thr Thr Ile Glu Lys Val Ser Cys Glu Met Arg  
 245 250 255  
 Tyr Lys Ala Thr Thr Asn Gln Thr Trp Asn Val Lys Glu Phe Asp Thr  
 260 265 270  
 Asn Phe Thr Tyr Val Gln Gln Ser Glu Phe Tyr Leu Glu Pro Asn Ile  
 275 280 285  
 Lys Tyr Val Phe Gln Val Arg Cys Gln Glu Thr Gly Lys Arg Tyr Trp  
 290 295 300  
 Gln Pro Trp Ser Ser Pro Phe Phe His Lys Thr Pro Glu Thr Val Pro  
 305 310 315 320  
 Gln Val Thr Ser Lys Ala Phe Gln His Asp Thr Trp Asn Ser Gly Leu  
 325 330 335  
 Thr Val Ala Ser Ile Ser Thr Gly His Leu Thr Ser Asp Asn Arg Gly  
 340 345 350  
 Asp Ile Gly Leu Leu Leu Gly Met Ile Val Phe Ala Val Met Leu Ser  
 355 360 365  
 Ile Leu Ser Leu Ile Gly Ile Phe Asn Arg Ser Phe Arg Thr Gly Ile  
 370 375 380  
 Lys Arg Arg Ile Leu Leu Leu Ile Pro Lys Trp Leu Tyr Glu Asp Ile  
 385 390 395 400  
 Pro Asn Met Lys Asn Ser Asn Val Val Lys Met Leu Gln Glu Asn Ser  
 405 410 415  
 Glu Leu Met Asn Asn Asn Ser Ser Glu Gln Val Leu Tyr Val Asp Pro  
 420 425 430  
 Met Ile Thr Glu Ile Lys Glu Ile Phe Ile Pro Glu His Lys Pro Thr

ES 2 701 064 T3

435	440	445																
Asp	Tyr	Lys	Lys	Glu	Asn	Thr	Gly	Pro	Leu	Glu	Thr	Arg	Asp	Tyr	Pro			
450						455					460							
Gln	Asn	Ser	Leu	Phe	Asp	Asn	Thr	Thr	Val	Val	Tyr	Ile	Pro	Asp	Leu			
465					470					475					480			
Asn	Thr	Gly	Tyr	Lys	Pro	Gln	Ile	Ser	Asn	Phe	Leu	Pro	Glu	Gly	Ser			
				485					490					495				
His	Leu	Ser	Asn	Asn	Asn	Glu	Ile	Thr	Ser	Leu	Thr	Leu	Lys	Pro	Pro			
			500					505					510					
Val	Asp	Ser	Leu	Asp	Ser	Gly	Asn	Asn	Pro	Arg	Leu	Gln	Lys	His	Pro			
		515					520					525						
Asn	Phe	Ala	Phe	Ser	Val	Ser	Ser	Val	Asn	Ser	Leu	Ser	Asn	Thr	Ile			
	530					535					540							
Phe	Leu	Gly	Glu	Leu	Ser	Leu	Ile	Leu	Asn	Gln	Gly	Glu	Cys	Ser	Ser			
545					550					555					560			
Pro	Asp	Ile	Gln	Asn	Ser	Val	Glu	Glu	Glu	Thr	Thr	Met	Leu	Leu	Glu			
				565					570					575				
Asn	Asp	Ser	Pro	Ser	Glu	Thr	Ile	Pro	Glu	Gln	Thr	Leu	Leu	Pro	Asp			
			580					585					590					
Glu	Phe	Val	Ser	Cys	Leu	Gly	Ile	Val	Asn	Glu	Glu	Leu	Pro	Ser	Ile			
		595					600					605						
Asn	Thr	Tyr	Phe	Pro	Gln	Asn	Ile	Leu	Glu	Ser	His	Phe	Asn	Arg	Ile			
	610					615					620							
Ser	Leu	Leu	Glu	Lys														
625																		

<210> 22  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cebador sintético

<400> 22  
 aacatgaatt cggaattac aatataaac tgctctggcc ac 42

<210> 23  
 <211> 41

# ES 2 701 064 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Cebador sintético

<400> 23  
actctagatc tgtctcctct gttgtcagaa gtaaggaggcc c 41

10 <210> 24  
<211> 39  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Cebador sintético

<400> 24  
caccatgaat caggtcacta ttcaatggga tgcagtaat 39

20 <210> 25  
<211> 44  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Cebador sintético

<400> 25  
acatagcggc cgcctacttt tccaagagtg aaatcctatt gaag 44

30



REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-IL-23R humano seleccionado entre cualquiera una de las siguientes (i) a (iv):

- 5 (i) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:18;
- 10 (ii) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:10 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:6;
- (iii) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:14 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:6; y
- 15 (iv) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:14 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:18, o,

un fragmento de anticuerpo anti-IL-23R humano que es un fragmento de región variable de cadena única (scFv), Fab, Fab' o F(ab')<sub>2</sub>, que comprende la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del anticuerpo y una cualquiera de (i) a (iv) y mantiene la actividad de dicho anticuerpo.

20

2. El anticuerpo anti-IL-23R humano de la reivindicación 1, en el que la región constante de la cadena pesada del anticuerpo es una región constante de Igy1 humano.

25 3. El anticuerpo anti-IL-23R humano de la reivindicación 1, en el que la región constante de cadena ligera del anticuerpo es una región constante de Igk humano.

4. El anticuerpo anti-IL-23R humano de la reivindicación 1, en el que la región constante de cadena pesada del anticuerpo es una región constante de Igy1 humano y la región constante de cadena ligera del anticuerpo es una región constante de Igk humano.

30

5. El anticuerpo anti-IL-23R humano de la reivindicación 1(i), que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:12 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:20.

35

6. El anticuerpo anti-IL-23R humano de la reivindicación 1(ii), que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:12 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:8.

40 7. El anticuerpo anti-IL-23R humano de la reivindicación 1(iii), que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:16 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:8.

45 8. El anticuerpo anti-IL-23R humano de la reivindicación 1(iv), que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:16 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra mediante la SEQ ID NO:20.

9. Un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo de la reivindicación 1 y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la región variable de la cadena ligera del anticuerpo de la reivindicación 1.

50

10. Una célula huésped que se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (a) y (b):

55 (a) una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena pesada del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena ligera del anticuerpo de cualquiera una de las reivindicaciones 5 a 8; y

60 (b) una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena pesada del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 y un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica la cadena ligera del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.

11. Un método para producir un anticuerpo anti-IL-23R humano, comprendiendo el método una etapa de cultivo de la célula huésped de la reivindicación 10 y de expresión del anticuerpo anti-IL-23R humano.

65

12. Un anticuerpo anti-IL-23R humano producido mediante un método que comprende una etapa de cultivo de la célula

huésped de la reivindicación 10 y de expresión del anticuerpo anti-IL-23R humano.