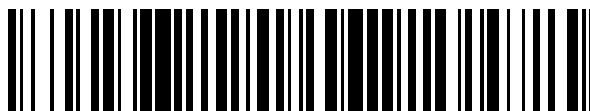


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 438**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/28** (2006.01)  
**C12N 1/15** (2006.01)  
**C12N 1/19** (2006.01)  
**C12N 1/21** (2006.01)  
**C12N 5/10** (2006.01)  
**C12N 15/02** (2006.01)  
**C12N 15/09** (2006.01)  
**C12P 21/08** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2012** **PCT/JP2012/058531**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012** **WO12137676**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012** **E 12767727 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019** **EP 2695897**

54 Título: **Anticuerpo anti-receptor de IL-23 humano nuevo**

30 Prioridad:

**01.04.2011 JP 2011081982**

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

**24.10.2019**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)**  
**3-11 Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku**  
**Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 728 438 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

Anticuerpo anti-receptor de IL-23 humano nuevo

5 **[Campo técnico]**

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

10 **[Técnica anterior]**

La interleucina-23 (también denominada IL-23) es una citocina producida por 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 IL-23 y la subunidad p40 que también es un componente de IL-12 (documento no de patente 1). La IL-23 se une al receptor de IL-23 (también denominado IL-23R) para transducir señales a células (documento no de patente 2). El IL-23R es un receptor heterodimérico que consiste en una subunidad de IL-23R y la subunidad de IL-12R $\beta$ 1 que también es un componente del receptor de IL-12. Además, se sabe que el receptor de IL-12 es un complejo de una subunidad de IL-12R $\beta$ 1 y una subunidad de IL-12R $\beta$ 2, y que IL-23 no se une al receptor de IL-12 (documento no de patente 1).

Se sabe que la IL-23 está muy implicada en enfermedades, incluyendo psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria (EII) tal como enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Behcet y uveítis. 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).

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es una enfermedad recurrente crónica, que está representada por la enfermedad de Crohn (EC) o la colitis ulcerosa (CU), y produce deterioro en la función o estructura del tubo digestivo. Se sabe que los macrófagos de la lámina propia en los sitios inflamatorios del tubo intestinal de pacientes con EC producen activamente IL-23 (documento no de patente 4), y se considera que los macrófagos de la lámina propia inducen citocinas, incluyendo IL-21, IL-22 e IL-17, a partir de células inmunitarias y similares, contribuyendo a la patología inflamatoria de la EII (documento no de patente 5).

El lupus eritematoso sistémico (LES) produce diversos síntomas en diversos sitios en todo el cuerpo debido a la estimulación del sistema inmunitario, produciendo por tanto simultánea o sucesivamente síntomas que se cree que están relacionados con inflamación, incluyendo fiebre y enfermedad sistémica, así como diversos síntomas que se producen en las articulaciones, la piel, los órganos intestinales, etc. Se notificó que hay una correlación positiva entre la patología de LES y el número de linfocitos T positivos para IL-23R (documento no de patente 6). Además, también se sabe que IL-23 en la sangre de pacientes con LES es significativamente mayor que en la de personas normales (documento no de patente 7). Esto sugiere que IL-23 está implicada en LES.

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que produce lesiones principalmente en la vértebra y articulaciones sacroilíacas. Se sabe que IL-23 en la sangre de pacientes con EA es significativamente mayor que en la de personas normales, lo que sugiere que IL-23 está implicada en la patología de EA (documento no de patente 8).

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

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria crónica que produce deformación de las articulaciones y un dolor intenso. La IL-23 aumenta en el líquido sinovial y suero de pacientes con AR (documento no de patente 10), y el nivel de IL-23 en el suero de pacientes a los que se les administró un bloqueante de TNF que es un fármaco para tratar AR se correlaciona con el grado de la patología (documento no de patente 11). Además, un anticuerpo anti-IL-23R en la membrana sinovial de pacientes con AR inhibe la producción de TNF- $\alpha$  e IL-6 (documento no de patente 12), lo que sugiere que IL-23 está implicada en la patología.

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

Los anticuerpos que se han estudiado hasta la fecha y que se ha notificado que presentan el efecto de inhibir la función del receptor de IL-23 humano incluyen 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, hum20D7 se ha revisado con mayor detalle, y el efecto del mismo sobre las respuestas celulares reales resultó evidente a partir de los resultados de experimentos basados en la inhibición de la señalización de células Kit 225 que son células cultivadas establecidas que expresan el receptor de IL-23.

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 la eficacia.

Los principales factores que determinan la dosificación eficaz de un fármaco de anticuerpo incluyen actividad de anticuerpo para inhibir la unión del ligando-receptor y la cantidad de antígeno presente en el cuerpo. Un aumento en 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, lo que da como resultado una disminución en la carga financiera o gastos médicos de los pacientes. Además, incluso si un anticuerpo tiene una alta actividad de unión por un antígeno (un ligando, un receptor, etc.), esto no significa que el anticuerpo pueda presentar altamente la actividad neutralizante deseada. Esto es debido a que el anticuerpo debe ocupar un sitio adecuado en un antígeno con el fin de que el anticuerpo inhiba fuertemente la unión del ligando-receptor. En otras palabras, la fuerza de la actividad neutralizante del anticuerpo es importante cuando se evalúa el efecto del fármaco de anticuerpo.

Además, la evaluación de seguridad con animales es muy importante en el desarrollo de medicamentos. La guía internacional ICH-S6 relacionada con el desarrollo de medicamentos incluye la siguiente descripción: "Los programas de evaluación de la seguridad deben incluir normalmente dos especies relevantes. Sin embargo, en determinados casos justificados, una especie relevante puede ser suficiente (por ejemplo, cuando sólo puede identificarse una especie relevante o cuando la actividad biológica del biofármaco se entiende bien)". Tal como se describió anteriormente, en el desarrollo de medicamentos, se requieren pruebas en uno o más tipos de especies animales distintas a los humanos; sin embargo, para llevar a cabo una prueba en especies animales al desarrollar un fármaco de anticuerpo, se requiere que el anticuerpo tenga reactividad cruzada con antígenos derivados de especies animales distintas a los humanos. Sin embargo, generalmente no es fácil obtener un anticuerpo monoclonal que tenga una alta selectividad y mantenga una alta actividad mientras presenta una reactividad cruzada entre especies.

Por tanto, obtener un anticuerpo anti-receptor de IL-23 humano que tiene una fuerte actividad neutralizante en comparación con anticuerpos convencionales y muestra reactividad cruzada entre especies se requiere para su uso en el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de diversas enfermedades administrando el anticuerpo a humanos.

#### [Técnica relacionada]

[Documentos de patentes]

[Documento de patente 1] WO2008/106134

[Documento de patente 2] WO2010/027767

[Documentos no de patentes]

[Documento no de patente 1] Oppmann B *et al*, Immunity. Noviembre de 2000; 13(5): 715-25

[Documento no de patente 2] Parham C *et al*, J Immunol. 1 de junio de 2002; 168(11): 5699-708

[Documento no de patente 3] Lee E *et al*, J Exp Med. 5 de enero de 2004; 199(1): 125-30

[Documento no de patente 4] Kamada N *et al*, J Clin Invest. 2008; 118: 2269-2280

[Documento no de patente 5] Sarra M *et al*, Inflamm Bowel Dis. Octubre de 2010; 16(10): 1808-1813

[Documento no de patente 6] Puwiprom H *et al*, Arthritis Res Ther. 29 de noviembre de 2010; 12(6): R215

[Documento no de patente 7] Mok MY *et al*, J Rheumatol. Octubre de 2010; 37(10): 2046-52

[Documento no de patente 8] Mei Y *et al*, Clin Rheumatol. Febrero de 2011; 30(2): 269-73

[Documento no de patente 9] Habibagahi Z *et al*, Mod Rheumatol. Abril de 2010; 20(2): 154-9

[Documento no de patente 10] Kim HR *et al*, Rheumatology (Oxford). Enero de 2007; 46(1): 57-6

[Documento no de patente 11] Kageyama Y *et al*, Rheumatol Int. Diciembre de 2007; 28(2): 137-43

5 [Documento no de patente 12] Hillyer P *et al*, Rheumatology (Oxford). Diciembre de 2009; 48(12): 1581-9

**[Divulgación de la invención]**

[Problema que va a resolverse por la invención]

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar anticuerpos anti-IL-23R humano que tienen una excelente actividad y/o reactividad cruzada entre especies en comparación con anticuerpos anti-IL-23R humano convencionales.

15 [Medios para resolver los problemas]

Por consiguiente, la presente invención incluye las siguientes invenciones como sustancias médica o industrialmente útiles y métodos tal como se define en el conjunto adjunto de reivindicaciones. También se divulga lo siguiente:

20 (1) un anticuerpo anti-IL-23R humano seleccionado de uno cualquiera de lo siguiente 1) a 7):

1) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 5 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 7;

25 2) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 9 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 11;

30 3) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 13 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 15;

35 4) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 17 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 19;

40 5) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 21 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 23;

45 6) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 25 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 27; y

7) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 29 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 31.

50 (2) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende la región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 5 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 7.

55 (3) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende la región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 9 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 11.

60 (4) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende la región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 13 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 15.

(5) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende la región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 17 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 19.

65 (6) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende la región variable de cadena pesada que

consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 21 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 23.

5 (7) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende la región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 25 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 27.

10 (8) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (1) anterior, que comprende la región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 29 y la región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 31.

(9) El anticuerpo anti-IL-23R humano de uno cualquiera de (1) a (8) anterior, en el que la región constante de cadena pesada del anticuerpo es una región constante de Ig $\gamma$ 1 humana.

15 (10) El anticuerpo anti-IL-23R humano de uno cualquiera de (1) a (8) anterior, en el que la región constante de cadena ligera del anticuerpo es una región constante de Ig $\kappa$  humana.

20 (11) El anticuerpo anti-IL-23R humano de uno cualquiera de (1) a (8) anterior, en el que la región constante de cadena pesada del anticuerpo es una región constante de Ig $\gamma$ 1 humana, y la región constante de cadena ligera del anticuerpo es una región constante de Ig $\kappa$  humana.

25 (12) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (2) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 33 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 35.

(13) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (3) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 37 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 39.

30 (14) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (4) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 41 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 43.

35 (15) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (5) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 47.

40 (16) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (6) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 49 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 51.

45 (17) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (7) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 53 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 55.

(18) El anticuerpo anti-IL-23R humano de (8) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 57 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 59.

50 (19) Un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena pesada del anticuerpo de uno cualquiera de (1) a (18) anterior.

(20) Un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena ligera del anticuerpo de uno cualquiera de (1) a (18) anterior.

55 (21) Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de (19) y/o (20) anterior.

(22) Una célula huésped transformada con el vector de expresión de (21) anterior.

60 (23) La célula huésped de (22) anterior, en la que la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente (a) y (b):

65 (a) una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena pesada del anticuerpo de uno cualquiera de (1) a (18) anterior y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena ligera del anticuerpo; y

(b) una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena pesada del anticuerpo de uno cualquiera de (1) a (18) anterior y un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena ligera del anticuerpo.

(24) Un método para producir el anticuerpo anti-IL-23R humano de uno cualquiera de (1) a (18) anterior, comprendiendo el método una etapa de cultivar la célula huésped de (22) o (23) anterior y expresar el anticuerpo anti-IL-23R humano.

(25) Un agente para tratar la psoriasis, que comprende el anticuerpo anti-IL-23R humano de uno cualquiera de (1) a (18) anterior.

(26) Un método para prevenir o tratar la psoriasis, que comprende una etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo anti-IL-23R humano de uno cualquiera de (1) a (18) anterior.

(27) El anticuerpo anti-IL-23R humano de uno cualquiera de (1) a (18) anterior, para su uso en la prevención o el tratamiento de la psoriasis.

## **[Efectos de la invención]**

La presente invención proporciona anticuerpos anti-IL-23R humano que tienen una excelente actividad y/o reactividad cruzada entre especies en comparación con anticuerpos anti-IL-23R humano convencionales. Los anticuerpos anti-IL-23R humano de la presente invención tienen un potente efecto de supresión de células inmunitarias inhibiendo la función de IL-23R humano, y son útiles para prevenir o tratar diversas enfermedades en las que IL-23 humana está implicada en la patología de la enfermedad. Además, tales anticuerpos anti-IL-23R humano de la presente invención proporcionan mejoras superiores en aplicaciones clínicas tales como reducción de la dosificación, extensión del intervalo de administración, mejora del modo de administración (por ejemplo, una inyección subcutánea) y similares, y contribuyen en gran medida a la eficacia del tratamiento y mejora en el cumplimiento del paciente. Además, los anticuerpos tienen reactividad cruzada entre especies con antígenos derivados de animales (particularmente animales que se usan en el desarrollo de medicamentos) distintos a humanos, y por tanto permite que se lleven a cabo pruebas de seguridad usando animales que se requiere que desarrollen el anticuerpo en un medicamento. Por tanto, los anticuerpos contribuyen en gran medida a garantizar la seguridad de humanos a los que se les administró los mismos.

## **[Realizaciones para llevar a cabo la invención]**

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle. La invención se define en las reivindicaciones adjuntas y cualquier otro aspecto o realización expuesto en el presente documento es sólo para información.

Los presentes inventores han demostrado considerable ingenio y consideración para la producción de un anticuerpo anti-IL-23R humano y, como resultado, han logrado producir un anticuerpo anti-IL-23R humano que tiene excelente actividad y/o reactividad cruzada entre especies en comparación con anticuerpos anti-IL-23R humano convencionales.

La estructura básica de una molécula de anticuerpo se comparte entre todas las clases de anticuerpo, 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 consiste habitualmente en una cadena de polipéptido que comprende aproximadamente 440 aminoácidos. Las cadenas pesadas tienen estructuras características de diferentes clases, y se denominan cadenas  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  correspondientes a IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Además, IgG se produce como IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, y las cadenas correspondientes se denominan  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ ,  $\gamma 3$  y  $\gamma 4$ , respectivamente. Una cadena ligera consiste habitualmente en una cadena de polipéptido que comprende aproximadamente 220 aminoácidos, de los cuales se conocen dos tipos, el tipo L y el tipo K, y se denominan las cadenas  $\lambda$  y  $\kappa$ , respectivamente. Respecto a la configuración de péptido de la estructura básica de una molécula de anticuerpo, se unen dos cadenas pesadas homólogas y dos cadenas ligeras homólogas por medio 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 entre cadenas en una cadena pesada (cinco enlaces para las cadenas  $\mu$  y  $\epsilon$ ) y dos en una cadena ligera; se forma un bucle por de 100 a 110 residuos de aminoácido, y esta estructura estérica es similar entre los bucles, y se denomina dominio o unidad estructural. Para tanto las cadenas pesadas como las cadenas ligeras, la secuencia de aminoácidos del dominio ubicado en el extremo N-terminal del mismo no es constante, incluso en un patrón de referencia de la misma clase (subclase) de la misma especie animal, y este dominio se denomina región variable. Cada uno de los dominios se denomina región variable de cadena pesada ( $V_H$ ) y región

variable de cadena ligera ( $V_L$ ), respectivamente. La secuencia de aminoácidos en el lado C-terminal de los mismos es casi constante en cada clase o subclase, y se denomina región constante (cada uno de los dominios se denomina  $C_H1$ ,  $C_H2$ ,  $C_H3$  y  $C_L$ , respectivamente).

El sitio de determinante antigénico de un anticuerpo está configurado 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 reflejan 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 limitada principalmente a tres pequeñas regiones hipervariables existentes en ambas cadenas, y estas regiones se denominan regiones determinantes de complementariedad (CDR; CDR1, CDR2 y CDR3 a partir del lado N-terminal). La porción restante de la región variable se denomina región de entramado (FR) y es relativamente constante.

El anticuerpo anti-IL-23R humano de la invención construido con éxito por los presentes inventores es un anticuerpo anti-IL-23R humano que tiene la siguiente característica:

1) un anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 5 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 7.

Específicamente, los presentes inventores construyeron anticuerpos usando una tecnología de desarrollo de anticuerpos monoclonales humanos, ratón "VelocImmune" [tecnología de anticuerpo VelocImmune; Regeneron Inc. (patente estadounidense n.º 6596541)], y examinaron los anticuerpos usando pruebas para diversas actividades biológicas y propiedades físicas, identificando de ese modo con éxito el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención. En la tecnología VelocImmune, ratones transgénicos en los que las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada de inmunoglobulina endógena se reemplazan con las correspondientes regiones variables humanas se inducen con el antígeno de interés (por ejemplo, IL-23R humano), y se recuperan células linfáticas de los ratones que expresan anticuerpos. Las células linfáticas se fusionan con células de mieloma de ratón para preparar hibridomas. Las células de hibridoma se examinan para identificar células de hibridoma que producen estos anticuerpos que se unen específicamente al antígeno de interés. Los anticuerpos que se producen en el presente documento son anticuerpos que tienen las regiones variables de anticuerpos humanos y las regiones constantes de anticuerpos de ratón (también denominados anticuerpos quiméricos). Entonces, si el anticuerpo que se une específicamente al antígeno de interés se identifica, los ADN que codifican para las regiones variables de la cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo se aíslan de las células de hibridoma y se unen a ADN que codifican para las regiones constantes de la cadena pesada y cadena ligera de una clase deseada de anticuerpo humano, respectivamente. El ADN resultante que codifica para la cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo se expresa en células (por ejemplo, células CHO) para producir una molécula de anticuerpo. La cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo producidas mediante el método anterior son la cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo "totalmente humano" derivado de un gen de inmunoglobulina humana.

Los expertos en la técnica pueden preparar fácilmente el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención basándose en la información de secuencia de la región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera del mismo divulgado en el presente documento, usando un método comúnmente conocido en la técnica. Preferiblemente, el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención puede prepararse como anticuerpo totalmente humano uniendo la región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera del mismo a la región constante de cadena pesada y región constante de cadena ligera de un anticuerpo humano, respectivamente. Específicamente, se preparan un fragmento génico de la región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de bases que codifica para el aminoácido de región variable de cadena pesada del anticuerpo de la presente invención (SEQ ID NO: 5, y un fragmento génico de región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de bases que codifica para el aminoácido de región variable de cadena ligera del anticuerpo de la presente invención (SEQ ID NO: 7). Entonces, los genes de región variable se unen a un gen de región constante en una clase apropiada de anticuerpo humano para preparar un gen de anticuerpo totalmente humano. A continuación, este gen de anticuerpo se une a un vector de expresión apropiado y se introduce en una célula cultivada. Finalmente, esta célula cultivada se cultiva, mediante lo cual puede obtenerse un anticuerpo monoclonal del sobrenadante del cultivo.

Los fragmentos génicos que codifican para los aminoácidos de la región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera del anticuerpo de la presente invención pueden sintetizarse usando un método de síntesis génica conocido en la técnica, basándose en, por ejemplo, secuencias de bases diseñadas basándose en las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. Los ejemplos de este método de síntesis génica incluyen diversos métodos conocidos para los expertos en la técnica, tal como el método de síntesis génica de anticuerpo descrito en el documento WO90/07861. Además, una vez se obtiene el fragmento génico de la región variable del anticuerpo de la presente invención, puede introducirse una mutación en el sitio especificado del fragmento génico, obteniendo de ese modo los demás anticuerpos de la presente invención. Los ejemplos del método para introducir la mutación incluyen diversos métodos conocidos para los expertos en la técnica, tales como mutagénesis dirigida al sitio (Current Protocols in Molecular Biology edit. Ausubel *et al.* (1987), editorial John Wiley & Sons, sección 8.1-8.5).

Entonces, los fragmentos génicos de la región variable descritos anteriormente se unen al gen de región constante del anticuerpo humano para preparar un gen de anticuerpo totalmente humano. Aunque puede elegirse cualquier subclase de la región constante (por ejemplo, la región constante de una cadena pesada tal como la cadena  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ ,  $\gamma 3$  o  $\gamma 4$ , o la región constante de una cadena ligera tal como la cadena  $\lambda$  o  $\kappa$ ) como región constante del anticuerpo humano usando, puede usarse preferiblemente Ig $\gamma 1$  humana como región constante de cadena pesada, e Ig $\kappa$  humana como región constante de cadena ligera.

Posterior a la preparación de este gen de anticuerpo totalmente humano, pueden realizarse introducción del gen de anticuerpo en un vector de expresión, introducción del vector de expresión en células cultivadas, cultivo de las células cultivadas, purificación del anticuerpo y similares usando diversos métodos conocidos en la técnica.

Los ejemplos del vector de expresión que se une al gen de anticuerpo así obtenido incluyen vector GS pEE6.4 o pEE12.4 (Lonza Biologies), pero no están específicamente limitados, siempre que expresen un gen de anticuerpo. Además, puede usarse un vector de expresión que ya tiene un gen de región constante de Ig humana tal como AG- $\gamma 1$  o AG- $\kappa$  (por ejemplo, véase el documento WO94/20632).

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

Los 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 cultivo descrito anteriormente, el anticuerpo acumulado en el sobrenadante del cultivo puede purificarse mediante diversas cromatografías en columna, por ejemplo, diversos procesos cromatográficos en columna que usan una columna de proteína A o de proteína G.

El anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención es un anticuerpo que se une a IL-23R humano. Los 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 o FACS. Por ejemplo, cuando se usa ELISA, se añade al mismo una proteína de fusión del dominio extracelular de IL-23R humano (SEQ ID NO: 1) y la Fc de inmunoglobulina se inmoviliza sobre una placa de ELISA, y el anticuerpo anti-IL-23R humano, y se permite reaccionar con el mismo. Entonces, la proteína de fusión se deja reaccionar con un anticuerpo secundario tal como un anticuerpo anti-IgG marcado con una enzima tal como peroxidasa del rábano (HRP), y se lava. Entonces, se mide la actividad usando un reactivo de detección de la actividad [por ejemplo, un sustrato de ELISA de quimioluminiscencia BM (POD) (Roche Diagnostics) cuando se usa una etiqueta de HRP] o similar, confirmando de ese modo la unión del anticuerpo secundario. Además, el anticuerpo de la presente invención incluye un anticuerpo que también se une a IL-23R de mono, y por tanto puede medirse la actividad de unión para esta proteína.

Además, el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención tiene actividad neutralizante contra IL-23R humano. Tal como se usa en el presente documento, la "actividad neutralizante" del anticuerpo significa una actividad para inhibir cualquier actividad biológica que resulta de IL-23R mediante unión a IL-23R, y puede evaluarse en una o más actividades biológicas de IL-23R como índice. Los ejemplos de tal actividad neutralizante incluyen la actividad de inhibir la proliferación de células Kit 225 que son células sensibles a IL-23R, y la actividad de inhibir la fosforilación de STAT3 estimulada por IL-23 humana, y puede evaluarse la actividad neutralizante usando un método tal como se describe en los ejemplos a continuación.

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

Preferiblemente, el anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención puede obtenerse fácilmente sintetizando ADN que comprende una secuencia de bases que codifica para la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada mostrada por SEQ ID NO: 5, y ADN que comprende una secuencia de bases que codifica para la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera mostrada por SEQ ID NO: 7, y uniendo los ADN a una clase adecuada de genes de región constante de anticuerpo humano, preferiblemente un gen de región constante de Ig $\gamma 1$  humana para la cadena pesada y un gen de región constante de Ig $\kappa$  humana para la cadena ligera, para construir un gen de anticuerpo totalmente humano usando un método conocido en la técnica, e introduciendo el gen de anticuerpo en un vector de expresión, introduciendo el vector de expresión en una célula cultivada, cultivando la célula cultivada, y purificando un anticuerpo recogido de la célula cultivada usando diversos métodos conocidos en la técnica. Preferiblemente, ADN que comprende una secuencia de bases que codifica para las secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada mostradas por SEQ ID NO: 5, comprende las secuencias de bases mostradas por SEQ ID NO: 4. Preferiblemente, ADN que comprende una secuencia de bases que codifica para las secuencias de aminoácidos de región variable de cadena ligera mostradas por SEQ ID NO: 7,





anticuerpo anti-IL-23R humano preferida de la presente divulgación, que comprende la región variable de cadena ligera mostrada por SEQ ID NO: 23 y una región constante de Igκ humana, es una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 51. Preferiblemente, ADN que comprende una secuencia de bases que codifica para una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 49 comprende la secuencia de bases mostrada por SEQ ID NO: 48. Preferiblemente, ADN que comprende una secuencia de bases que codifica para una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 51 comprende la secuencia de bases mostrada por SEQ ID NO: 50. Los ejemplos del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente divulgación, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 49 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 51, incluyen un anticuerpo totalmente humano 32-28 tal como se describe en los ejemplos a continuación.

Una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano preferida de la presente divulgación, que comprende la región variable de cadena pesada mostrada por SEQ ID NO: 25 y una región constante de Igγ1 humana, es una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 53. Una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano preferida de la presente divulgación, que comprende la región variable de cadena ligera mostrada por SEQ ID NO: 27 y una región constante de Igκ humana, es una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 55. Preferiblemente, ADN que comprende una secuencia de bases que codifica para una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 53 comprende la secuencia de bases mostrada por SEQ ID NO: 52. Preferiblemente, ADN que comprende una secuencia de bases que codifica para una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 55 comprende la secuencia de bases mostrada por SEQ ID NO: 54. Los ejemplos del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente divulgación, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 53 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 55, incluyen un anticuerpo totalmente humano 34-58 tal como se describe en los ejemplos a continuación.

Una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano preferida de la presente divulgación, que comprende la región variable de cadena pesada mostrada por SEQ ID NO: 29 y una región constante de Igγ1 humana, es una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 57. Una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano preferida de la presente divulgación, que comprende la región variable de cadena ligera mostrada por SEQ ID NO: 31 y una región constante de Igκ humana, es una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 59. Preferiblemente, ADN que comprende una secuencia de bases que codifica para una cadena pesada de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 57 comprende la secuencia de bases mostrada por SEQ ID NO: 56. Preferiblemente, ADN que comprende una secuencia de bases que codifica para una cadena ligera de anticuerpo anti-IL-23R humano que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 59 comprende la secuencia de bases mostrada por SEQ ID NO: 58. Los ejemplos del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente divulgación, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 57 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 59, incluyen un anticuerpo totalmente humano 32-36 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 cadenas sencillas (scFv), Fab, Fab' y F(ab')<sub>2</sub>, que comprenden la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del anticuerpo de la presente invención y mantienen la actividad del 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 de modificación unido al mismo, basándose en la presente invención. El otro péptido o proteína usado para la fusión no está específicamente limitado, siempre que no reduzca la actividad de unión del anticuerpo; los ejemplos de los mismos incluyen albúmina sérica humana, diversos péptidos de etiqueta, péptido de motivo en hélice artificial, proteínas de unión a maltosa, glutatión S transferasa, diversas toxinas, otros péptidos o proteínas capaces de promover multimerización, y similares. El agente de modificación usado para la modificación no está específicamente limitado, siempre que no reduzca la actividad de unión del anticuerpo; los ejemplos del mismo incluyen polietilenglicol, cadenas de azúcar, fosfolípidos, liposomas, compuestos de bajo peso molecular, y similares.

El anticuerpo anti-IL-23R humano de la invención así obtenido puede purificarse además según se requiera, y luego puede formularse según un método convencional. Puede usarse para el tratamiento de enfermedades, incluyendo psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad intestinal inflamatoria (EII) tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Behcet, uveítis, cáncer, y similares, en las que IL-23R está implicada en la patología de la enfermedad.

El anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención puede usarse preferiblemente como agente para tratar la psoriasis. Los ejemplos de la formulación de este agente de tratamiento y similares incluyen formulaciones parenterales tales como agentes inyectables y agentes de infusión, que se administran preferiblemente mediante

administración intravenosa, administración subcutánea y similares. En el proceso de formulación, pueden usarse portadores o aditivos que coinciden con estas formulaciones dentro de un intervalo farmacéuticamente aceptable.

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

La presente invención también proporciona un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para 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 para la región variable de cadena pesada del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención, y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena ligera del anticuerpo anti-IL-23R humano de la presente invención, y un vector de expresión que comprende cualquiera o ambos. El vector de expresión de la presente invención no está específicamente limitado, siempre que pueda expresar un gen que codifica para el anticuerpo de la presente invención o su región variable de cadena pesada y/o región variable de cadena ligera en diversas células huésped de células procariotas y/o células eucariotas, y producir estos polipéptidos. Los ejemplos del mismo incluyen vectores plasmídicos, vectores virales (por ejemplo, adenovirus, retrovirus) y similares. Preferiblemente, el vector de expresión de la presente invención comprende un polinucleótido que comprende o bien una secuencia que codifica para la cadena pesada o cadena ligera del anticuerpo descrito anteriormente de la presente invención, o bien tanto un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la cadena pesada del anticuerpo de la presente invención como un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la cadena ligera del anticuerpo de la presente invención.

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

Cuando se usa una bacteria, particularmente *Escherichia coli*, como 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 levadura, una célula 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 terminación. En este caso, puede comprender una secuencia potenciadora, regiones no codificantes en el lado 5' y lado 3' de un gen que codifica para el anticuerpo de la presente invención o la región variable de cadena pesada o región variable de cadena ligera del mismo, una secuencia de señal de secreción, una unión de corte y empalme, una región de poliadenilación, una unidad replicable o similares. Además, puede comprender un marcador de selección que sea de uso común (por ejemplo, gen resistente a tetraciclina, gen resistente a ampicilina, gen resistente a kanamicina, gen resistente a neomicina, gen de la ácido dihidrofólico reductasa) según el uso previsto.

La presente invención también proporciona un transformante introducido con un gen que codifica para el anticuerpo de la presente invención o la región variable de cadena pesada del anticuerpo de la presente invención y/o la región variable de cadena ligera del anticuerpo de la presente invención. Un transformante de este tipo puede prepararse, por ejemplo, transformando una célula huésped con el vector de expresión de la presente invención. Una célula huésped que se usa para preparar el transformante no está específicamente limitada, siempre que sea adecuada para el vector de expresión mencionado anteriormente y sea transformable; los ejemplos de la misma incluyen diversas células tales como células naturales o líneas establecidas de manera artificial de células que se usan comúnmente 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 animales o células de insecto (por ejemplo, Sf9) y similares). La transformación puede realizarse mediante cualquier método conocido *per se*.

Preferiblemente, el transformante de la presente invención es o bien una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena pesada del anticuerpo de la presente invención y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena ligera del anticuerpo de la presente invención, o bien una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que

codifica para la región variable de cadena pesada del anticuerpo de la presente invención y un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena ligera del anticuerpo de la presente invención. Más preferiblemente, 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 para la cadena pesada del anticuerpo descrito anteriormente de la presente invención y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para 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 para la cadena pesada del anticuerpo mencionado anteriormente de la presente invención y un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para 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 para el anticuerpo de la presente invención o un gen que codifica para la región variable de cadena pesada del anticuerpo de la presente invención y/o un gen que codifica para la región variable de cadena ligera del anticuerpo de la presente invención, es decir, usando un transformante de este tipo. Preferiblemente, la célula huésped que se usa en el método anterior es una célula huésped transformada con el vector de expresión descrito anteriormente de la presente invención, y el vector de expresión puede comprender separada o simultáneamente un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena pesada del anticuerpo de la presente invención y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de 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 con nutrientes. El medio con nutrientes contiene preferiblemente una fuente de carbono y una fuente de nitrógeno inorgánico o fuente de nitrógeno orgánico, que se requieren para el crecimiento del transformante. Los ejemplos de la fuente de carbono incluyen glucosa, dextrano, almidón soluble, sacarosa y similares; los ejemplos de la fuente de nitrógeno inorgánico o fuente de nitrógeno orgánico incluyen sales de amonio, nitratos, aminoácidos, licor de maíz, peptona, caseína, extracto de carne, torta de soja, extracto de patata y similares. Si se desea, pueden contenerse 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).

Se realiza el cultivo del transformante mediante un método conocido *per se*. Las condiciones de cultivo, por ejemplo, temperatura, pH del medio y tiempo de cultivo se seleccionan adecuadamente. Por ejemplo, cuando el huésped es una célula animal, puede usarse un medio MEM que contiene de aproximadamente el 5% al 20% de suero bovino fetal (Science, vol. 122, p. 501, 1952), medio DMEM (Virology, vol. 8, p. 396, 1959), medio RPMI1640 (J. Am. Med. Assoc., vol. 199, p. 519, 1967), medio 199 (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 73, p. 1, 1950) y similares como medio. El pH del medio es preferiblemente de aproximadamente 6 a 8, se realiza normalmente el cultivo a de aproximadamente 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 medio de Grace que comprende suero bovino fetal (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 82, p. 8404, 1985) y similares, y el pH del mismo es preferiblemente de aproximadamente 5 a 8. El cultivo se realiza normalmente a de aproximadamente 20°C a 40°C durante de 15 a 100 horas, y puede realizarse aireación o agitación según sea necesario. Cuando el huésped es una bacteria, un *Actinomyces*, levadura u hongo filamentoso, por ejemplo, un medio líquido que comprende las fuentes de nutrientes mencionadas anteriormente es apropiado. Es preferible un medio que tiene un pH de 5 a 8. Cuando el huésped es *E. coli*, los ejemplos preferidos del medio incluyen medio LB, medio M9 (Miller *et al.*, Exp. Mol. Genet, Cold Spring Harbor Laboratory, p. 431, 1972) y similares. En este caso, el cultivo puede realizarse normalmente a de 14°C a 43°C durante aproximadamente de 3 a 24 horas, mientras se realiza aireación o agitación según sea necesario. Cuando el huésped es una bacteria del género *Bacillus*, el cultivo puede realizarse normalmente a de 30°C a 40°C durante aproximadamente de 16 a 96 horas, mientras se realiza aireación o agitación según sea necesario. Cuando el huésped es levadura, los ejemplos del medio incluyen medio mínimo de Burkholder (Bostian, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 77, p. 4505, 1980), y el pH del medio es deseablemente de 5 a 8. El cultivo se realiza normalmente a de aproximadamente 20°C a 35°C durante de aproximadamente 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, preferiblemente aislarse y purificarse, de un transformante cultivado tal como se describió anteriormente. Los ejemplos del método de aislamiento y purificación incluyen métodos basados en diferencias de solubilidad, tales como desalado y precipitación con disolvente; métodos basados en diferencias de peso molecular, tales como diálisis, ultrafiltración, filtración en gel, y electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio; métodos basados en diferencias de carga eléctrica, tales como cromatografía de intercambio iónico y cromatografía con hidroxipatita; métodos basados en afinidad específica, tales como cromatografía de afinidad; métodos basados en diferencias de hidrofobicidad, tales como cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa; métodos basados en diferencias de punto isoelectrico, tales como isoelectroenfoque; y similares.

Aunque la presente invención se ha descrito en general anteriormente, se proporcionan ejemplos específicos en el

presente documento sólo para una mejor comprensión de la presente invención. Estos ejemplos son sólo con propósitos ilustrativos.

#### [Ejemplos]

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

(Ejemplo 1: Preparación de proteínas de fusión Fc de ratón-IL-23R humano y 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 las posiciones 24 a 353 de SEQ ID NO: 1) con la región Fc de inmunoglobulina de ratón con el fin de usar la proteína como antígeno y material de examen para construir un anticuerpo anti-IL-23R. Específicamente, la secuencia de región extracelular de IL-23R humano se amplificó mediante PCR usando los cebadores ED14-1 (SEQ ID NO: 2) y ED14-2 (SEQ ID NO: 3), y se insertó en los sitios *EcoRI* y *BglII* de pFUSE-mlgG2A-Fc2 (InvivoGen) que es un vector para la expresión de una proteína de fusión Fc de ratón, obteniendo de ese modo un vector de expresión de IL-23R de fusión Fc de ratón. En el presente documento, el gen amplificado por PCR incluía dos sitios *EcoRI* en la secuencia ED14-1 de cebador y la secuencia génica de IL-23R humano, pero se obtuvo un fragmento génico en el que el sitio *EcoRI* en el IL-23R humano no se digirió, mediante digestión parcial y una electroforesis en gel de agarosa, y se insertó en el vector de expresión. Se introdujo el vector construido en células FreeStyle 293 (Invitrogen) usando fectina 293 (Invitrogen) que es un reactivo de introducción de genes, y se cultivaron las células en un sistema de cultivo libre de suero usando un medio de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen), tras lo cual se recogió un sobrenadante del cultivo que comprende la proteína de fusión Fc de ratón-IL-23R humano. La proteína se purificó del sobrenadante del 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 descrito a continuación. También se obtuvo una proteína de fusión Fc de ratón-IL-23R de mono usando el mismo método.

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

Los presentes inventores obtuvieron células que expresan IL-23R humano de longitud completa con el fin de usarlo como antígeno celular para someter a prueba la actividad de unión de anticuerpo anti-IL-23R y obtener un anticuerpo. Se amplificó un gen de IL-23R humano de longitud completa (documento no de patente 1, la longitud completa de SEQ ID NO: 1) mediante PCR usando los cebadores AA26-Fw (SEQ ID NO: 60) y AA10-4 (SEQ ID NO: 61), y se insertó el fragmento génico en un vector pCR2.1-TOPO (Invitrogen) que es un vector de clonación. Tras el secuenciamiento, el fragmento génico se recombinó con un vector pcDNA3.1 (Invitrogen) que es un vector para la expresión en células de mamífero. El vector se introdujo en células 293, que son células cultivadas establecidas humanas, usando lipofectamina 2000 (Invitrogen). Las células se cultivaron selectivamente con medio RPMI1640 que contiene G418, y luego se monoclonaron mediante un método de dilución limitativa. A continuación, se seleccionó un clon que mostraba una alta expresión de proteínas mediante medición de citometría de flujo usando un anticuerpo anti-IL-23R humano marcado con colorante fluorescente (R&D Systems), obteniendo de ese modo células que expresan IL-23R humano.

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

Los presentes inventores inmunizaron ratones VelocImmune con la proteína de fusión Fc-IL-23R humano o las células que expresan IL-23R humano obtenidas en los ejemplos 1 y 2, respectivamente, junto con un adyuvante que provoca una respuesta inmunitaria, con el fin de obtener un anticuerpo anti-IL-23R humano. Se inmunizaron los ratones varias veces y finalmente se inmunizaron una vez el título de anticuerpos en sangre había aumentado. Se extrajo el bazo o ganglio linfático, y similares de los ratones inmunizados según un método normal, y se recogieron linfocitos de los mismos y se fusionaron con la célula de mieloma de ratón SP2/O, formando de ese modo un hibridoma. Se prepararon muestras de dilución limitativa del hibridoma y se sometieron a monoclonación. Cada uno de los clones se sometió a cultivo en escala, y entonces se reemplazó el medio con medio de hibridoma de EC libre de suero (Invitrogen), seguido por cultivo durante 5 días. El anticuerpo se purificó a partir del sobrenadante del cultivo obtenido usando una columna de centrifugación de proteína G (Pro-Chem).

(Ejemplo 4: ensayo de ELISA)

Los presentes inventores usaron un ELISA de antígeno para medir la actividad de unión específica de antígeno del anticuerpo. La proteína de fusión Fc-IL-23R humano o de mono se inmovilizó sobre una placa de 384 pocillos Maxisorp (Nunc, Inc.) a una concentración de 500 ng/ml. Se añadió un agente de bloqueo (Blocking One; Nacalai Tesque, Inc.) a lo mismo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado dos veces con un tampón de fosfato [TPBS: una solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contiene Tween-20 al 0,05%], y se diluyeron las muestras de anticuerpo purificado adecuadamente en serie y se añadieron a lo mismo. Se realizó incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado cuatro veces con TPBS, y se añadió anticuerpo de conejo anti-Ig de ratón con HRP (DAKO) que se diluyó 2000 veces con un tampón de dilución. Se

realizó incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado cuatro veces con un tampón de lavado. Se añadió un sustrato de ELISA de quimioluminiscencia BM (POD) (Roche Diagnostics), que es un reactivo para detectar quimioluminiscencia, y se midió la cantidad de quimioluminiscencia con un contador EnVision (Perkin Elmer). Cada anticuerpo se sometió a prueba por duplicado y se analizó la CE50 mediante ajuste de la curva. En esta prueba, se usó un anticuerpo de fusión obtenido reemplazando la región Fc del anticuerpo anti-IL-23R humano humanizado conocido hum20D7 (documento de patente 1) con la región Fc de ratón (a continuación en el presente documento denominado hum20D7-mFc) como anticuerpo comparativo. Además, el motivo por el que el hum20D7 se fusionó con la región Fc de ratón para preparar una proteína de fusión era usar anticuerpo anti-Ig de ratón como anticuerpo secundario, y la región Fc de ratón pudo reconocerse por el anticuerpo anti-Ig de ratón, haciendo imposible medir la actividad.

Como resultado, se encontró que los anticuerpos (anticuerpos quiméricos), denominados 25-3, 30-15, 30-16, 30-18, 32-28, 34-58 y 32-36, tuvieron una alta actividad de unión para IL-23R humano, como hum20D7-mFc (tabla 1). Además, respecto a la unión a IL-23R de mono, hum20D7-mFc no mostró actividad de unión para IL-23R de mono, mientras que los siete anticuerpos mostraron todos una alta actividad de unión para IL-23R de mono (tabla 2).

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

[Tabla 1]

|                   | CE50 (ng/ml) |
|-------------------|--------------|
| 25-3 (quimérico)  | 21           |
| 30-15 (quimérico) | 17           |
| 30-16 (quimérico) | 19           |
| 30-18 (quimérico) | 14           |
| 32-28 (quimérico) | 18           |
| 34-58 (quimérico) | 17           |
| 32-36 (quimérico) | 23           |
| hum20D7-mFc       | 14           |

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

[Tabla 2]

|                   | CE50 (ng/ml) |
|-------------------|--------------|
| 25-3 (quimérico)  | 28           |
| 30-15 (quimérico) | 16           |
| 30-16 (quimérico) | 69           |
| 30-18 (quimérico) | 14           |
| 32-28 (quimérico) | 24           |
| 34-58 (quimérico) | 13           |
| 32-36 (quimérico) | 28           |
| hum20D7-mFc       | >10000       |

(Ejemplo 5: Determinación de secuencias de anticuerpos)

Para los siete anticuerpos identificados por el ensayo descrito anteriormente, los presentes inventores clonaron genes que codifican para la cadena pesada y la cadena ligera de los anticuerpos a partir de los hibridomas. Se extrajo ARN de cada uno de los hibridomas y se convirtió en ADNc usando un kit de amplificación de ADNc (kit de amplificación de ADNc SMARTer RACE; Clontech). Entonces, se extendieron las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera y se amplificaron mediante PCR. Los productos de PCR se secuenciaron directamente mediante un secuenciador (ABI PRISM 3100; Applied Biosystems). Además, los productos de PCR se recombinaron con un vector de subclonación de productos de PCR tal como pCR3.1-TOPO (Invitrogen), y entonces se analizaron las secuencias génicas de los mismos, determinando de ese modo las secuencias de los mismos.

La secuencia de bases determinada de la región variable de cadena pesada de 25-3 se muestra por SEQ ID NO: 4, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 5. La secuencia de bases de la región

variable de cadena ligera de 25-3 se muestra por SEQ ID NO: 6, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 7.

La secuencia de bases determinada de la región variable de cadena pesada de 30-15 se muestra por SEQ ID NO: 8, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 9. La secuencia de bases de la región variable de cadena ligera de 30-15 se muestra por SEQ ID NO: 10, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 11.

La secuencia de bases determinada de la región variable de cadena pesada de 30-16 se muestra por SEQ ID NO: 12, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 13. La secuencia de bases de la región variable de cadena ligera de 30-16 se muestra por SEQ ID NO: 14, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 15.

La secuencia de bases determinada de la región variable de cadena pesada de 30-18 se muestra por SEQ ID NO: 16, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 17. La secuencia de bases de la región variable de cadena ligera de 30-18 se muestra por SEQ ID NO: 18, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 19.

La secuencia de bases determinada de la región variable de cadena pesada de 32-28 se muestra por SEQ ID NO: 20, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 21. La secuencia de bases de la región variable de cadena ligera de 32-28 se muestra por SEQ ID NO: 22, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 23.

La secuencia de bases determinada de la región variable de cadena pesada de 34-58 se muestra por SEQ ID NO: 24, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 25. La secuencia de bases de la región variable de cadena ligera de 34-58 se muestra por SEQ ID NO: 26, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 27.

La secuencia de bases determinada de la región variable de cadena pesada de 32-36 se muestra por SEQ ID NO: 28, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 29. La secuencia de bases de la región variable de cadena ligera de 32-36 se muestra por SEQ ID NO: 30, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 31.

(Ejemplo 6: Construcción de anticuerpos totalmente humanos)

Las regiones variables de cada uno de los anticuerpos descritos anteriormente derivaron de humanos, y las regiones constantes de los mismos derivaron de ratones. Por tanto, los presentes inventores construyeron vectores de expresión que comprenden tanto genes de cadena pesada como de cadena ligera usando un vector GS (Lonza Biologics) y construyeron anticuerpos totalmente humanos. Específicamente, se unió una secuencia de señal al lado 5' del gen de la región variable de cadena pesada de los anticuerpos, y el gen de la región constante de Igγ1 humana [Man Sung Co *et al.*, (1992) J Immunol. vol.148(4): 1149-1154] se unió al lado 3', y se insertó el gen de cadena pesada en el vector GS pEE6.4. Además, se unió una secuencia de señal al lado 5' de la región variable de cadena ligera de los anticuerpos, y el gen de región constante de una cadena κ humana (Man Sung Co *et al.* tal como se mencionó anteriormente) se unió al lado 3', y se insertaron los genes de la cadena ligera en el vector GS pEE12.4.

La secuencia de bases de la cadena pesada del anticuerpo totalmente humano construido 25-3 se muestra por SEQ ID NO: 32, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 33. La secuencia de bases de la cadena ligera del anticuerpo totalmente humano 25-3 se muestra por SEQ ID NO: 34, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 35.

La secuencia de bases de la cadena pesada del anticuerpo totalmente humano construido 30-15 se muestra por SEQ ID NO: 36, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 37. La secuencia de bases de la cadena ligera del anticuerpo totalmente humano 30-15 se muestra por SEQ ID NO: 38, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 39.

La secuencia de bases de la cadena pesada del anticuerpo totalmente humano construido 30-16 se muestra por SEQ ID NO: 40, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 41. La secuencia de bases de la cadena ligera del anticuerpo totalmente humano 30-16 se muestra por SEQ ID NO: 42, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 43.

La secuencia de bases de la cadena pesada del anticuerpo totalmente humano construido 30-18 se muestra por SEQ ID NO: 44, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 45. La secuencia de bases de la cadena ligera del anticuerpo totalmente humano 30-18 se muestra por SEQ ID NO: 46, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 47.

La secuencia de bases de la cadena pesada del anticuerpo totalmente humano construido 32-28 se muestra por SEQ ID NO: 48, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 49. La secuencia de bases de la cadena ligera del anticuerpo totalmente humano 32-28 se muestra por SEQ ID NO: 50, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 51.

La secuencia de bases de la cadena pesada del anticuerpo totalmente humano construido 34-58 se muestra por SEQ ID NO: 52, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 53. La secuencia de bases de la cadena ligera del anticuerpo totalmente humano 34-58 se muestra por SEQ ID NO: 54, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 55.

La secuencia de bases de la cadena pesada del anticuerpo totalmente humano construido 32-36 se muestra por SEQ ID NO: 56, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 57. La secuencia de bases de la cadena ligera del anticuerpo totalmente humano 32-36 se muestra por SEQ ID NO: 58, y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra por SEQ ID NO: 59.

Usando los vectores GS descritos anteriormente insertados con los genes de cadena pesada y cadena ligera de cada uno de los anticuerpos, respectivamente, se realizó la expresión de los anticuerpos mediante dos métodos, expresión transitoria y expresión constitutiva. Para la expresión transitoria, se transfectaron aproximadamente 1000000 células/ml de células FreeStyle 293 (Invitrogen) cultivadas en medio de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen) con ambos vectores de expresión de cadena pesada y cadena ligera descritos anteriormente usando fectina 293 (Invitrogen) y se cultivaron durante de 3 a 7 días. El sobrenadante del cultivo se purificó usando proteína A o proteína G de Proteus, y se obtuvo un anticuerpo purificado de cada uno de los anticuerpos totalmente humanos. Para la expresión constitutiva, los vectores GS descritos anteriormente insertados con los genes de cadena pesada y cadena ligera de cada uno de los anticuerpos, respectivamente, se digirieron con las enzimas de restricción *NotI* y *PvuI* y se ligaron entre sí usando un kit Ligation-Convenience (NIPPONGENE) o Ligation-high (TOYOBO), construyendo de ese modo vectores GS en los que tanto los genes de cadena pesada como de cadena ligera se insertaron. Los vectores de expresión codifican para la cadena pesada y cadena ligera de longitud completa y glutamina sintetasa, y los anticuerpos se expresaron mediante transfección en células CHO-K1SV. Los sobrenadantes del cultivo se purificaron usando una columna de proteína A o proteína G (GE Healthcare Japan), obteniendo de ese modo un anticuerpo purificado de cada uno de los anticuerpos totalmente humanos.

(Ejemplo 7: ensayo de ELISA)

Los presentes inventores usaron un ELISA de antígeno para medir las actividades de unión específicas de antígeno de los anticuerpos totalmente humanos construidos en el ejemplo 6. Se inmovilizó una proteína de fusión Fc-IL-23R humano o de mono sobre una placa de 384 pocillos Maxisorp (Nunc, Inc.) a una concentración de 500 ng/ml. Se añadió un agente de bloqueo (Blocking One; Nacalai Tesque, Inc.) a lo mismo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado dos veces con un tampón de fosfato [TPBS: solución salina tamponada con fosfato que contiene Tween-20 al 0,05% (PBS)], y cada una de las muestras de anticuerpo purificado se diluyó adecuadamente en serie y se añadió a lo mismo. Se realizó incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado cuatro veces con TPBS, y se añadió anticuerpo anti-IgG humana marcado con HRP (DAKO) que se diluyó 2000 veces con tampón de dilución como anticuerpo secundario. Se realizó incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por lavado cuatro veces con un tampón de lavado. Se añadió a lo mismo un sustrato de ELISA de quimioluminiscencia BM (POD) (Roche Diagnostics) que es un reactivo para detectar quimioluminiscencia y se midió la cantidad de quimioluminiscencia con un contador EnVision (Perkin Elmer). Cada uno de los anticuerpos se sometió a prueba por duplicado, y se analizó la CE50 mediante ajuste de la curva.

Como resultado, se encontró que el anticuerpo totalmente humano para cada uno de los 7 anticuerpos identificados en el ejemplo 4 tuvo una alta actividad de unión para IL-23R humano (tabla 3). Además, respecto a la unión a IL-23R de mono, se encontró que hum20D7 no mostró actividad de unión para IL-23R de mono, mientras que los 7 anticuerpos totalmente humanos tuvieron una alta actividad de unión para IL-23R de mono (tabla 4).

Tabla 3: Actividades de unión de anticuerpos totalmente humanos anti-IL-23R humano para IL-23R humano

[Tabla 3]

|                              | EC50 (ng/ml) |
|------------------------------|--------------|
| 25-3 (completamente humano)  | 19,5         |
| 30-15 (completamente humano) | 11,8         |
| 30-16 (completamente humano) | 16,5         |
| 30-18 (completamente humano) | 13,6         |
| 32-28 (completamente humano) | 13,1         |
| 34-58 (completamente humano) | 14,6         |



|                              |      |
|------------------------------|------|
| 32-36 (completamente humano) | 21,8 |
| hum20d7                      | 48,5 |

Tabla 4: Actividades de unión de anticuerpos totalmente humanos anti-IL-23R humano para IL-23R de mono

[Tabla 4]

|                              | CE50 (ng/ml) |
|------------------------------|--------------|
| 25-3 (completamente humano)  | 11,2         |
| 30-15 (completamente humano) | 7,6          |
| 30-16 (completamente humano) | 10,8         |
| 30-18 (completamente humano) | 8,4          |
| 32-28 (completamente humano) | 17,1         |
| 34-58 (completamente humano) | 14,8         |
| 32-36 (completamente humano) | 33,1         |
| hum20d7                      | >10000       |

5

(Ejemplo 8: Ensayo para la inhibición de la proliferación de células Kit-225 inducible por IL-23 humana)

Los presentes inventores investigaron la actividad inhibidora de la proliferación celular usando células Kit-225 (documento no de patente 1) que proliferan en respuesta a IL-23 con el fin de medir las actividades neutralizantes específicas de antígeno de los anticuerpos totalmente humanos. En este ensayo, las células Kit-225 subcultivadas en presencia de IL-2 se lavaron tres veces con RPMI 1640 que contiene FBS al 10% y penicilina/estreptomicina al 1% para eliminar IL-2, y luego se preparó una suspensión celular que tiene una concentración celular de 75000 células/ml con el mismo medio y se dispensó en una placa de 96 pocillos a 100 ml/pocillo. Se prepararon series de dilución de cuatro veces de las muestras de anticuerpo purificado con el mismo medio hasta 2000 ng/ml, y se añadió la dilución a las células y se agitó con un mezclador de placas. Se añadió IL-23 humana (Humanzyme) hasta una concentración final de 2 ng/ml, se agitó y luego se incubó a 37°C bajo CO<sub>2</sub> al 5% durante 5 días. Los grupos que contenían sólo el medio en lugar de la muestra de anticuerpo se establecieron como grupos de control, en los que se usó un grupo que contenía IL-23 como control al 100%, y se usó un grupo que no contenía IL-23 como control al 0%. Entonces, se realizó cuantificación usando CellTiter-Glo (Promega) que es un reactivo para medir el número de células proliferadas, y se analizó el valor de CI50 mediante ajuste de la curva.

10

15

20

Como resultado, puede observarse que los 7 anticuerpos totalmente humanos tuvieron una alta actividad neutralizante contra la proliferación de células inducible por IL-23 humana en comparación con m20D7 y hum20D7 (tabla 5).

25

Tabla 5: Actividades inhibidoras de la proliferación de células Kit-225 inducible por IL-23 humana de anticuerpos anti-IL-23R humano totalmente humanos

[Tabla 5]

|                              | CI50 (ng/ml) |
|------------------------------|--------------|
| 25-3 (completamente humano)  | 3,5          |
| 30-15 (completamente humano) | 1,4          |
| 30-16 (completamente humano) | 2,3          |
| 30-18 (completamente humano) | 3,3          |
| 32-28 (completamente humano) | 1,4          |
| 34-58 (completamente humano) | 3,7          |
| 32-36 (completamente humano) | 6,7          |
| m20D7                        | 24           |
| hum20d7                      | 55           |

30

(Ejemplo 9: ensayo de fosforilación STAT3 estimulado por IL-23 en sangre completa humana)

Los presentes inventores evaluaron la capacidad de inhibir la activación de la molécula de señalización STAT3

provocada por IL-23 y IL-23R. En esta prueba, la actividad neutralizante en aplicaciones clínicas puede medirse con más precisión usando muestras biológicas recogidas de personas normales.

Se añadió cada uno de los anticuerpos purificados a sangre completa humana, seguido por preincubación a 37°C durante 10 minutos. Entonces, se añadió IL-23 humana (Humanzyme; concentración final: 10 ng/ml) o un disolvente a lo mismo, seguido por incubación a 37°C durante 20 minutos. Se añadió tampón FACS helado (PBS que contiene FCS al 2%) para detener la reacción, y se realizó centrifugación para eliminar el sobrenadante. Se añadió un anticuerpo anti-CD4 marcado con APC (BD Biosciences) para teñir las células sanguíneas, y luego se añadió tampón Phosflow Lyse/Fix (BD Bioscience) para lisis y fijación celular. Las células sanguíneas se lavaron, tras lo cual se añadió metanol para permeabilizar las células. Entonces, las células sanguíneas se lavaron, y se añadió un anticuerpo anti-STAT3 fosforilado marcado con PE (BD Bioscience) para teñir las células. Las células se lavaron, y luego se suspendieron en tampón FACS. Se midió la fluorescencia provocada por el anticuerpo que reconoce STAT3 fosforilado mediante el sistema de medición FACSCalibur (BD Bioscience) usando compuerta establecida en la fracción de linfocitos CD4. Se calculó el valor obtenido restando la razón de células positivas a STAT3 fosforilado en ausencia de IL-23 de la razón en presencia de IL-23 como la razón de células positivas a STAT3 fosforilado inducidas por IL-23.

Como resultado, pudo observarse que los anticuerpos totalmente humanos tuvieron una alta actividad inhibidora de señalización en sangre completa humana, y entre estos anticuerpos totalmente humanos, particularmente 25-3, 32-28 y 34-58 tuvieron una alta actividad inhibidora de señalización en comparación con hum20D7 (tabla 6).

Tabla 6: ensayo de fosforilación estimulado con IL-23 en sangre completa humana

[Tabla 6]

|                              | CI50 (ng/ml) |
|------------------------------|--------------|
| 25-3 (completamente humano)  | 0,70         |
| 30-15 (completamente humano) | 13           |
| 30-16 (completamente humano) | 4,5          |
| 32-28 (completamente humano) | 0,16         |
| 34-58 (completamente humano) | 0,51         |
| 32-36 (completamente humano) | 8,2          |
| hum20d7                      | 10           |

#### [Aplicabilidad industrial]

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

#### Lista de secuencias

<110> Astellas Pharma Inc.

<120> Anticuerpo anti-receptor de IL-23 humano nuevo

<130> AP12015A00

<150> Documento JP 2011-81982

<151> 01-04-2011

<160> 61

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 629

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400>1

# ES 2 728 438 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 |     |     |     |     |

# ES 2 728 438 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |
| Ser | Tyr | Ile | Asn | Ile | Ser | Thr | Asp | Ser | Leu | Gln | Gly | Gly | Lys | Lys | Tyr |     |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |
| 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 |     |     |

# ES 2 728 438 T3

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  
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> 2

<211> 42

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador sintético

10

<400> 2

aacatgaatt cggaattac aaatataaac tgctctggcc ac 42

5 <210> 3  
<211> 41  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> cebador sintético

<400> 3

15 actctagatc tgtctcctct gttgtcagaa gtaagggtgcc c 41

<210> 4  
<211> 357  
<212> ADN  
20 <213> Secuencia artificial

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

25 <400> 4

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga cagggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgctctg tctctggtgg ctccatcgac agtggtgatc actactggac ctggatccgc 120

caacaccctg gggaggtcct ggagtggatt ggctacatct attccagtgg gcacacctac 180

tacagcccgt ccctcaagag tcgacttacc atgtcattag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgagggc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tttattactg tgcgagagtt 300

ggtgactacg agtggttcga cacctggggc caggggaacc tggtcacctg ctctctca 357

<210> 5  
30 <211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
35 <223> VH de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 5

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

# ES 2 728 438 T3

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> 6

<211> 342

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

10

<400> 6

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt cactgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gactatttta tacccttcca ataatatgaa ttacttaggt 120

tggtaccagc agagagcagg acagtctcct aggctgctca tttactgggc atctaccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactcttacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtagt 300

cttccgacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gg 342

15

<210> 7

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

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

<400> 7

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

25

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

# ES 2 728 438 T3

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> 8

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 8

caggtccaac tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc aatgaaggtc 60  
tcctgcaagg tttccggata caccctcaat gaattatcca ttcactgggt gcgacaagct 120  
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aacatgggtga aacagtctac 180  
gcacagaact tccaggacag agtcaccttg accgaggaca catccacaga cacgtcctac 240  
atgggactga acaacctgag atctgatgac acggccgtct attactgtgc agcagaatcc 300  
tacggtgact acgagttctg gggccagggg accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 9

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 9

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

Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Asn Glu Leu  
20 25 30

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



# ES 2 728 438 T3

Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Thr Val Tyr Ala Gln Asn Phe  
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ser Tyr  
65 70 75 80

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

Ala Ala Glu Ser Tyr Gly Asp Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 10  
<211> 324  
<212> ADN  
213> Secuencia artificial

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

<400> 10

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttggtc gggcgagtca ggggtattaac aactgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagggtcct aatctatact gcgtccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactcttca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ttgtcaacag gctaacagtc acccgtggac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 11  
<211> 108  
<212> PRT  
213> Secuencia artificial

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

<400> 11

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

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

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

# ES 2 728 438 T3

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

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

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

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

<210> 12  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 12

caggtccagg tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
tcctgcaaag tttccgggta caccctcatt gaattagcca tacattgggt gcgacagggt 120  
cctggaaaag gacttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aacatgggtga aacaatctac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaagaca catctacaga cacagcctac 240  
atggaactga acaacctgag atctgaggac acggccgtat attattgtgc tatattagag 300  
gctgggtgacc ttgactgctg gggccagga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 13  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 13

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

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

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

# ES 2 728 438 T3

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

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

Ala Ile Leu Glu Ala Gly Asp Leu Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 14

<211> 324

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 14

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat cagtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggaattagc aactgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtcct gatctatact gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccgtcagcgg cctgcagcct 240

gaagattttg gaacttatta ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac ttctggccct 300

gggaccaaaag tggatatcaa acgg 324

15 <210> 15

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

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

<400> 15

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

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

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

25 Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

# ES 2 728 438 T3

|    |                                                                     |     |    |     |    |     |    |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----|----|-----|----|-----|----|
|    | 50                                                                  |     | 55 |     | 60 |     |    |
|    | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Pro     |     |    |     |    |     |    |
|    | 65                                                                  |     | 70 |     | 75 | 80  |    |
|    | Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe     |     |    |     |    |     |    |
|    |                                                                     | 85  |    | 90  |    | 95  |    |
|    | Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg                     |     |    |     |    |     |    |
|    |                                                                     | 100 |    | 105 |    |     |    |
|    | <210> 16                                                            |     |    |     |    |     |    |
|    | <211> 351                                                           |     |    |     |    |     |    |
| 5  | <212> ADN                                                           |     |    |     |    |     |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                          |     |    |     |    |     |    |
|    | <220>                                                               |     |    |     |    |     |    |
|    | <223> gen de VH de anticuerpo anti-IL-23R humano                    |     |    |     |    |     |    |
| 10 | <400> 16                                                            |     |    |     |    |     |    |
|    | cagggtccaac tgggtacagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc |     |    |     |    | 60  |    |
|    | tcctgcaagg tttccggata caccctcaat gaattatcca ttcactgggt tcgacaggct   |     |    |     |    | 120 |    |
|    | cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aacatagtga aacactctac   |     |    |     |    | 180 |    |
|    | gcacaaaact tccaggacag actcaccttg accgaggaca catccacaga aacagcctgt   |     |    |     |    | 240 |    |
|    | atggagctga acagcctgag atctgatgac acggccgtct attactgtgc agcagaatcc   |     |    |     |    | 300 |    |
|    | tacgggtgact acgaattctg gggccagggg accctgggtca ccgtctcctc a          |     |    |     |    | 351 |    |
| 15 | <210> 17                                                            |     |    |     |    |     |    |
|    | <211> 117                                                           |     |    |     |    |     |    |
|    | <212> PRT                                                           |     |    |     |    |     |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                          |     |    |     |    |     |    |
| 20 | <220>                                                               |     |    |     |    |     |    |
|    | <223> VH de anticuerpo anti-IL-23R humano                           |     |    |     |    |     |    |
|    | <400> 17                                                            |     |    |     |    |     |    |
|    | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala     |     |    |     |    |     |    |
|    | 1                                                                   |     | 5  |     | 10 |     | 15 |
|    | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Asn Glu Leu     |     |    |     |    |     |    |
|    |                                                                     | 20  |    | 25  |    | 30  |    |
|    | Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met     |     |    |     |    |     |    |
|    |                                                                     | 35  |    | 40  |    | 45  |    |
| 25 | Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Ser Glu Thr Leu Tyr Ala Gln Asn Phe     |     |    |     |    |     |    |
|    | 50                                                                  |     | 55 |     | 60 |     |    |

# ES 2 728 438 T3

Gln Asp Arg Leu Thr Leu Thr Glu Asp Thr Ser Thr Glu Thr Ala Cys  
65 70 75 80

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

Ala Ala Glu Ser Tyr Gly Asp Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 18  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 18

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120  
ggaaaagccc ctaaggtcct gatctatact gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ttgtcaacag gctaacagtc acccgtggac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 19  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 19

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

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

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

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

# ES 2 728 438 T3

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

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

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

<210> 20  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 20

cagggtccatc tggtagagtc tgggactgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60  
tcctgcaagg tttccggata caccctcaat gaattggcca ttcactgggt gcgacaggct 120  
ccaggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aacatgggtga aataatctac 180  
gcacagagggt tccagggcag agtcaccctg cccgaggaca catcaacaga cacagcctac 240  
ttggacctgt tcaacctgag gtctgaagac acggccgtat atttctgtgc aacagaagca 300  
gccccctttg actattgggg ccagggaacc ctggtcatcg tctcctca 348

<210> 21  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 21

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

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

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Ile Ile Tyr Ala Gln Arg Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Pro Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

# ES 2 728 438 T3

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

Ala Thr Glu Ala Ala Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Ile Val Ser Ser  
115

<210> 22  
<211> 324  
5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 22  
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcgt ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggccagtca gagtcttagt agttggttgg cctggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatgatattt atcctcggac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa gcgg 324

15 <210> 23  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> VL de anticuerpo anti-IL-23R humano  
<400> 23

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

25 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

# ES 2 728 438 T3

|     |                                                                       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |       |     |     |     |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|-----|-----|-----|-----|
| 65  |                                                                       | 70     |       | 75     |        | 80     |        |       |        |        |        |       |     |     |     |     |
| Asp | Asp                                                                   | Phe    | Ala   | Thr    | Tyr    | Tyr    | Cys    | Gln   | Gln    | Tyr    | Asp    | Ile   | Tyr | Pro | Arg |     |
|     |                                                                       |        |       | 85     |        |        |        |       | 90     |        |        |       |     | 95  |     |     |
| Thr | Phe                                                                   | Gly    | Gln   | Gly    | Thr    | Lys    | Val    | Glu   | Ile    | Lys    | Arg    |       |     |     |     |     |
|     |                                                                       |        | 100   |        |        |        |        | 105   |        |        |        |       |     |     |     |     |
| 5   | <210> 24<br><211> 348<br><212> ADN<br><213> Secuencia artificial      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |       |     |     |     |     |
| 10  | <220><br><223> gen de VH de anticuerpo anti-IL-23R humano<br><400> 24 |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |       |     |     |     |     |
|     | cagg                                                                  | tccatc | tggt  | acagtc | tggg   | actgag | gtgag  | gaagc | ctgg   | ggcctc | agtga  | aggtc |     |     | 60  |     |
|     | tcct                                                                  | gcaagg | tttcc | ggata  | cacc   | ctcaat | gaatt  | ggcca | ttcact | gggt   | gcgac  | aggct |     |     | 120 |     |
|     | cctg                                                                  | gaaaag | ggctt | gaatg  | gatg   | ggaggt | tttgat | cctg  | aacat  | ggtga  | aattat | ctac  |     |     | 180 |     |
|     | gcac                                                                  | agaggt | tccag | ggcag  | aatcac | cctg   | cccgag | gaca  | catca  | acaga  | cacag  | cctac |     |     | 240 |     |
|     | atgg                                                                  | acctgg | tcaac | ctgag  | atctg  | aggac  | acggc  | cggtg | atttct | gtac   | aacaga | agca  |     |     | 300 |     |
|     | gcccc                                                                 | ctttg  | actat | tgggg  | ccagg  | gaagc  | ctggt  | catcg | tctc   | ctca   |        |       |     |     | 348 |     |
| 15  | <210> 25<br><211> 116<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial      |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |       |     |     |     |     |
| 20  | <220><br><223> VH de anticuerpo anti-IL-23R humano<br><400> 25        |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |       |     |     |     |     |
|     | Gln                                                                   | Val    | His   | Leu    | Val    | Gln    | Ser    | Gly   | Thr    | Glu    | Val    | Arg   | Lys | Pro | Gly | Ala |
|     | 1                                                                     |        |       |        | 5      |        |        |       |        | 10     |        |       |     |     | 15  |     |
|     | Ser                                                                   | Val    | Lys   | Val    | Ser    | Cys    | Lys    | Val   | Ser    | Gly    | Tyr    | Thr   | Leu | Asn | Glu | Leu |
|     |                                                                       |        |       | 20     |        |        |        |       | 25     |        |        |       |     | 30  |     |     |
|     | Ala                                                                   | Ile    | His   | Trp    | Val    | Arg    | Gln    | Ala   | Pro    | Gly    | Lys    | Gly   | Leu | Glu | Trp | Met |
|     |                                                                       |        | 35    |        |        |        |        | 40    |        |        |        |       | 45  |     |     |     |
|     | Gly                                                                   | Gly    | Phe   | Asp    | Pro    | Glu    | His    | Gly   | Glu    | Ile    | Ile    | Tyr   | Ala | Gln | Arg | Phe |
|     | 50                                                                    |        |       |        |        |        | 55     |       |        |        |        | 60    |     |     |     |     |
| 25  | Gln                                                                   | Gly    | Arg   | Ile    | Thr    | Leu    | Pro    | Glu   | Asp    | Thr    | Ser    | Thr   | Asp | Thr | Ala | Tyr |
|     | 65                                                                    |        |       |        |        | 70     |        |       |        |        | 75     |       |     |     |     | 80  |



# ES 2 728 438 T3

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

Thr Thr Glu Ala Ala Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val  
100 105 110

Ile Val Ser Ser  
115

<210> 26  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 26

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgctg ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggccagtca gagtcttagt aattggttg cctggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcgg cctgcagcct 240  
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatgatattt atcctcggac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 27  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 27

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

# ES 2 728 438 T3

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Arg  
85 90 95

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

<210> 28  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 28

cagggtccaga tgggtacaatc tggggctgag gtgaagaggc ctggggcctc agtgaaggct 60  
tcctgcaagg tttccggata caccctcaat gaattaggca tacactgggt gcgacaggct 120  
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aacatggtaa aataatctac 180  
gcacagaggt tccagggcag actcaccatg cccgaggaca catctacaga cacagcctac 240  
atggaactga gcagcctgac atctgaggac acggccgtgt attactgtgc cacagtggct 300  
gcccccccttg actactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 29  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 29

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

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

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Lys Ile Ile Tyr Ala Gln Arg Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Leu Thr Met Pro Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

# ES 2 728 438 T3

Ala Thr Val Ala Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 30  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 30

gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180  
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gatgattttg cgacttatta ctgccaacag tatgatattt attcgtggac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa ccgg 324

<210> 31  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 31

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Ser Trp

# ES 2 728 438 T3

85

90

95

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

<210> 32  
<211> 1350  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 32

```
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
tccctgagggc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tttattactg tgcgagagtt      300
ggtgactacg agtggttcga cacctggggc caggggaacc tggtcacctg ctctcagcc      360
tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc      420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg      480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtctcagga      540
ctctactccc ttagtagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttggggac ccagacctac      600
atctgcaacg tgaatcacaa gccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa      660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg      720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccgaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag      780
gtcacatgcg tggTggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac      840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaG acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc      900
acgtaccgtg tggTcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag      960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca 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 gggtaaataG                                     1350
```

<210> 33  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5

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

<400> 33

10

# ES 2 728 438 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 |     |
| 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 |     |     |     |     |

# ES 2 728 438 T3

|                                                                 |  |     |  |     |
|-----------------------------------------------------------------|--|-----|--|-----|
| 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 |
| 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 |
| 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> 34

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

5 <220>  
<223> gen de cadena L de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 34

```

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt cactgggcga gagggccacc      60
atcaactgca agtccagcca gactatttta tacccttcca ataatatgaa ttacttaggt      120
tggtaccagc agagagcagg acagtctcct aggctgctca ttactgggc atctaccogg      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 taacgcctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc      540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660
tag                                                                 663

```

<210> 35  
<211> 220  
<212> PRT  
15 <213> Secuencia artificial

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

<400> 35

```

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

```



# ES 2 728 438 T3

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> 36  
<211> 1344  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

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

<400> 36

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| caggtccaac tgggtacagtc tggggccgag gtgaagaagc ctggggcctc aatgaaggtc | 60  |
| tcctgcaagg tttccggata caccctcaat gaattatcca ttactgggt ggcacaagct   | 120 |
| cctggaaaag ggcttgagt gatgggaggt tttgatcctg aacatggtga aacagtctac   | 180 |
| gcacagaact tccaggacag agtcaccttg accgaggaca catccacaga cacgtcctac  | 240 |
| atgggactga acaacctgag atctgatgac acggccgtct attactgtgc agcagaatcc  | 300 |
| tacggtgact acgagttctg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc agcctccacc | 360 |
| aagggcccat cggctcttccc cctggcacc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg  | 420 |
| gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca  | 480 |
| ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac  | 540 |

# ES 2 728 438 T3

tcccttagta gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600  
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660  
gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720  
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780  
tgcggtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840  
ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900  
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960  
tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020  
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1080  
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140  
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1200  
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260  
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320  
ctctccctgt ctccgggtaa atga 1344

<210> 37

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> cadena H de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 37

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

Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Asn Glu Leu  
20 25 30

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Thr Val Tyr Ala Gln Asn Phe  
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ser Tyr  
65 70 75 80

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

# ES 2 728 438 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ala | Glu | Ser | Tyr | Gly | Asp | Tyr | Glu | Phe | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | 100 | 105 | 110 |     |
| Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | 115 | 120 | 125 |     |
| Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | 130 | 135 | 140 |     |
| Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | 165 | 170 | 175 |     |
| Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | 180 | 185 | 190 |     |
| Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | 195 | 200 | 205 |     |
| Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | 210 | 215 | 220 |     |
| Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | 225 | 230 | 235 | 240 |
| Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | 245 | 250 | 255 |     |
| Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | 260 | 265 | 270 |     |
| Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | 275 | 280 | 285 |     |
| Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | 290 | 295 | 300 |     |
| Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | 305 | 310 | 315 | 320 |
| Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | 325 | 330 | 335 |     |
| Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | 340 | 345 | 350 |     |

# ES 2 728 438 T3

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

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

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

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

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

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

<210> 38

<211> 645

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 38

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc  | 60  |
| atcacttgtc gggcgagtca gggatattaac aactggtag cctggatatca gcagaaacca | 120 |
| gggaaagccc ctaaggctcct aatctatact gcgtccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca | 180 |
| aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct   | 240 |
| gaagattttg caacttatta ttgtcaacag gctaacagtc acccgtaggac gttcggccaa | 300 |
| gggaccaagg tggaaatcaa acggactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca   | 360 |
| tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat  | 420 |
| cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag | 480 |
| gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg  | 540 |
| ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc  | 600 |
| ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag                  | 645 |

15 <210> 39

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

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

# ES 2 728 438 T3

<400> 39

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

5 <210> 40  
<211> 1344  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>

# ES 2 728 438 T3

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

<400> 40

|             |             |            |             |             |            |      |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|------|
| caggtccagg  | tgggtgcagtc | tggggccgag | gtgaagaagc  | ctggggcctc  | agtgaaggtc | 60   |
| tcctgcaaag  | tttccgggta  | caccctcatt | gaattagcca  | tacattgggt  | gcgacaggtt | 120  |
| cctggaaaag  | gacttgagtg  | gatgggaggt | tttgatcctg  | aacatgggtga | aacaatctac | 180  |
| gcacagaagt  | tccagggcag  | agtcaccatg | accgaagaca  | catctacaga  | cacagcctac | 240  |
| atggaactga  | acaacctgag  | atctgaggac | acggccgtat  | attattgtgc  | tatattagag | 300  |
| gctgggtgacc | ttgactgctg  | gggccaggga | accctgggtca | ccgtctcctc  | agcctccacc | 360  |
| aagggcccat  | cggtcttccc  | cctggcacc  | tcctccaaga  | gcacctctgg  | gggcacagcg | 420  |
| gccctgggct  | gcctgggtcaa | ggactacttc | cccgaaccgg  | tgacgggtgtc | gtggaactca | 480  |
| ggcgccctga  | ccagcggcgt  | gcacaccttc | ccggctgtcc  | tacagtctc   | aggactctac | 540  |
| tcccttagta  | gcgtgggtgac | cgtgccctcc | agcagcttgg  | gcaccagac   | ctacatctgc | 600  |
| aacgtgaatc  | acaagcccag  | caacaccaag | gtggacaaga  | aagttgagcc  | caaatcttgt | 660  |
| gacaaaactc  | acacatgccc  | accgtgccc  | gcacctgaac  | tcctgggggg  | accgtcagtc | 720  |
| ttcctcttcc  | ccccaaaacc  | caaggacacc | ctcatgatct  | cccggacccc  | tgaggtcaca | 780  |
| tgcgtgggtg  | tggacgtgag  | ccacgaagac | cctgaggtca  | agttcaactg  | gtacgtggac | 840  |
| ggcgtggagg  | tgcataatgc  | caagacaaag | ccgcgggagg  | agcagtacaa  | cagcacgtac | 900  |
| cgtgtgggtca | gcgtcctcac  | cgtcctgcac | caggactggc  | tgaatggcaa  | ggagtacaag | 960  |
| tgcaaggtct  | ccaacaaagc  | cctcccagcc | cccatcgaga  | aaaccatctc  | caaagccaaa | 1020 |
| gggcagcccc  | gagaaccaca  | ggtgtacacc | ctgcccccat  | cccgggatga  | gctgaccaag | 1080 |
| aaccaggtca  | gcctgacctg  | cctggtcaaa | ggcttctatc  | ccagcgacat  | cgccgtggag | 1140 |
| tgggagagca  | atgggcagcc  | ggagaacaac | tacaagacca  | cgcctcccgt  | gctggactcc | 1200 |
| gacggctcct  | tcttcctcta  | cagcaagctc | accgtggaca  | agagcaggtg  | gcagcagggg | 1260 |
| aacgtcttct  | catgctccgt  | gatgcatgag | gctctgcaca  | accactacac  | gcagaagagc | 1320 |
| 5           | ctctccctgt  | ctccgggtaa | atga        |             |            | 1344 |

<210> 41

<211> 447

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

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

15 <400> 41

# ES 2 728 438 T3

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

# ES 2 728 438 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 42

<211> 645

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 42

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat cagtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggaattagc aactggtag cctggtatca gcagaaacca 120



```

gggaaagccc ctaaggtcct gatctatact gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccgtcagcgg cctgcagcct      240
gaagattttg gaacttatta ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct      300
gggacccaaag tggatatcaa acggactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgccca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag                        645

```

<210> 43

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 43

```

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Pro
65              70              75              80

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100             105             110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115             120             125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130             135             140

```

# ES 2 728 438 T3

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 44

<211> 1344

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 44

|             |             |            |            |             |             |     |
|-------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|-----|
| cagggtccaac | tggtacagtc  | tggggctgaa | gtgaagaagc | ctggggcctc  | agtgaaggtc  | 60  |
| tcctgcaagg  | tttccggata  | caccctcaat | gaattatcca | ttcactgggt  | tcgacaggct  | 120 |
| cctggaaaag  | ggcttgagtg  | gatgggaggt | tttgatcctg | aacatagtga  | aacactctac  | 180 |
| gcacaaaact  | tccaggacag  | actcaccttg | accgaggaca | catccacaga  | aacagcctgt  | 240 |
| atggagctga  | acagcctgag  | atctgatgac | acggccgtct | attactgtgc  | agcagaatcc  | 300 |
| tacggtgact  | acgagttctg  | gggccagggg | accctgggtc | ccgtctcctc  | agcctccacc  | 360 |
| aaggggcccat | cggtcttccc  | cctggcaccc | tcctccaaga | gcacctctgg  | gggcacagcg  | 420 |
| gccctgggct  | gcctgggtcaa | ggactacttc | cccgaaccgg | tgacgggtgtc | gtggaactca  | 480 |
| ggcgccctga  | ccagcggcgt  | gcacaccttc | ccggctgtcc | tacagtcctc  | aggactctac  | 540 |
| tccttagta   | gcgtggtgac  | cgtgccctcc | agcagcttgg | gcacccagac  | ctacatctgc  | 600 |
| aacgtgaatc  | acaagcccag  | caacaccaag | gtggacaaga | aagttgagcc  | caaattcttgt | 660 |
| gacaaaactc  | acacatgccc  | accgtgccc  | gcacctgaac | tcctgggggg  | accgtcagtc  | 720 |
| ttcctcttcc  | ccccaaaacc  | caaggacacc | ctcatgatct | cccggacccc  | tgaggtcaca  | 780 |
| tgcgtgggtg  | tggtacgtgag | ccacgaagac | cctgagggtc | agttcaactg  | gtacgtggac  | 840 |
| ggcgtggagg  | tgcataatgc  | caagacaaag | ccgcgggagg | agcagtacaa  | cagcacgtac  | 900 |
| cgtgtgggtc  | gcgtcctcac  | cgtcctgcac | caggactggc | tgaatggcaa  | ggagtacaag  | 960 |

tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020  
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1080  
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140  
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200  
 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260  
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320  
 ctctccctgt ctccgggtaa atga 1344

<210> 45

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 45

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

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

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Ser Glu Thr Leu Tyr Ala Gln Asn Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Leu Thr Leu Thr Glu Asp Thr Ser Thr Glu Thr Ala Cys  
 65 70 75 80

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

Ala Ala Glu Ser Tyr Gly Asp Tyr Glu Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

# ES 2 728 438 T3

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

# ES 2 728 438 T3

405

410

415

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

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

<210> 46

<211> 645

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 46

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttggtc gggcgagtca ggatattagc agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120  
ggaaaagccc ctaaggtcct gatctatact gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ttgtcaacag gctaacagtc acccgtggac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acggactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360  
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420  
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480  
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540  
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600  
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 47

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 47

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

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

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

# ES 2 728 438 T3

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

<210> 48

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 48

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| cagggtccatc tgggtacagtc tgggactgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggctc | 60  |
| tcctgcaagg tttccgggata caccctcaat gaattggcca ttactgggt ggcacaggct    | 120 |
| ccaggaaaag ggcttgagt gatgggaggt tttgatcctg aacatgggtga aataatctac    | 180 |
| gcacagaggt tccagggcag agtcaccctg cccgaggaca catcaacaga cacagcctac    | 240 |

ttggacctgt tcaacctgag gtctgaagac acggccgtat atttctgtgc aacagaagca 300  
 gccccctttg actattgggg ccaggggaacc ctggtcatcg tctcctcagc ctccaccaag 360  
 ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420  
 ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctgtg gaactcaggc 480  
 gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540  
 cttagtagcg tgggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600  
 gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660  
 aaaactcaca catgcccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 720  
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840  
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900  
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960  
 aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1020  
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1080  
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac 1200  
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320  
 tccctgtctc cgggtaaagt a 1341

<210> 49

<211> 446

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 49

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

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

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Ile Ile Tyr Ala Gln Arg Phe  
 50 55 60

# ES 2 728 438 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Leu | Pro | Glu | Asp | Thr | Ser | Thr | Asp | Thr | Ala | Tyr | 65  | 70  | 75  | 80  |
| Leu | Asp | Leu | Phe | Asn | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Phe | Cys | 85  | 90  | 95  |     |
| Ala | Thr | Glu | Ala | Ala | Pro | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | 100 | 105 | 110 |     |
| Ile | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | 115 | 120 | 125 |     |
| Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | 130 | 135 | 140 |     |
| Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | 165 | 170 | 175 |     |
| Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | 180 | 185 | 190 |     |
| Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | 195 | 200 | 205 |     |
| Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | 210 | 215 | 220 |     |
| Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | 225 | 230 | 235 | 240 |
| Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | 245 | 250 | 255 |     |
| Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | 260 | 265 | 270 |     |
| Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | 275 | 280 | 285 |     |
| Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | 290 | 295 | 300 |     |
| Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys |     |     |     |     |



# ES 2 728 438 T3

|                 |                 |                 |                 |     |  |     |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----|--|-----|
| 305             |                 | 310             |                 | 315 |  | 320 |
| Lys Val Ser Asn | Lys Ala Leu Pro | Ala Pro Ile Glu | Lys Thr Ile Ser |     |  |     |
|                 | 325             |                 | 330             |     |  | 335 |
| Lys Ala Lys Gly | Gln Pro Arg Glu | Pro Gln Val Tyr | Thr Leu Pro Pro |     |  |     |
|                 | 340             |                 | 345             |     |  | 350 |
| Ser Arg Asp Glu | Leu Thr Lys Asn | Gln Val Ser Leu | Thr Cys Leu Val |     |  |     |
|                 | 355             |                 | 360             |     |  | 365 |
| Lys Gly Phe Tyr | Pro Ser Asp Ile | Ala Val Glu Trp | Glu Ser Asn Gly |     |  |     |
|                 | 370             |                 | 375             |     |  | 380 |
| Gln Pro Glu Asn | Asn Tyr Lys Thr | Thr Pro Pro Val | Leu Asp Ser Asp |     |  |     |
|                 | 385             |                 | 390             |     |  | 395 |
| Gly Ser Phe Phe | Leu Tyr Ser Lys | Leu Thr Val Asp | Lys Ser Arg Trp |     |  |     |
|                 | 405             |                 | 410             |     |  | 415 |
| Gln Gln Gly Asn | Val Phe Ser Cys | Ser Val Met His | Glu Ala Leu His |     |  |     |
|                 | 420             |                 | 425             |     |  | 430 |
| Asn His Tyr Thr | Gln Lys Ser Leu | Ser Leu Ser Pro | Gly Lys         |     |  |     |
|                 | 435             |                 | 440             |     |  | 445 |

<210> 50

<211> 645

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 50

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcgt ctgtaggaga cagagtcacc   | 60  |
| atcacttgcc gggccagtca gagtcttagt agttggttgg cctggtatca gcagaaacca  | 120 |
| gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca  | 180 |
| aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct  | 240 |
| gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatgatattt atcctcggac gttcggccaa  | 300 |
| gggaccaagg tggaaatcaa gcggactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca   | 360 |
| tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat | 420 |
| cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag | 480 |
| gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg  | 540 |
| ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc  | 600 |
| ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag                  | 645 |

5 <210> 51  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 51

# ES 2 728 438 T3

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Arg  
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 52

5 <211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> gen de cadena H de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 52

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| caggtccatc tggtagagtc tgggactgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggctc  | 60   |
| tcctgcaagg tttccggata caccctcaat gaattggcca ttcactgggt gcgacaggct   | 120  |
| cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt tttgatcctg aacatgggtga aattatctac  | 180  |
| gcacagagggt tccagggcag aatcaccttg cccgaggaca catcaacaga cacagcctac  | 240  |
| atggacctgg tcaacctgag atctgaggac acggccgtgt atttctgtac aacagaagca   | 300  |
| gccccctttg actattgggg ccaggggaagc ctgggtcatcg tctcctcagc ctccaccaag | 360  |
| ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc   | 420  |
| ctgggctgcc tggtagaaga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgtcgtg gaactcaggc | 480  |
| gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc   | 540  |
| cttagtagcg tggtagaccgt gccctccagc agcttgggca cccagacctc catctgcaac  | 600  |
| gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac  | 660  |
| aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc  | 720  |
| ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc     | 780  |
| gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc   | 840  |
| gtggaggtgc ataagccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt    | 900  |
| gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactgggtga atggcaagga gtacaagtgc   | 960  |
| aaggctctca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg    | 1020 |
| cagccccgag aaccacagggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac   | 1080 |
| caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcg cgtggagtgg    | 1140 |
| gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac    | 1200 |
| ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac   | 1260 |
| gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc   | 1320 |
| tccctgtctc cgggtaaatg a                                             | 1341 |

5

<210> 53

<211> 446

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

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

<400> 53

15

# ES 2 728 438 T3

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

# ES 2 728 438 T3

|                                                                                    |     |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 210                                                                                | 215 | 220 |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe<br>225 230 235 240 |     |     |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro<br>245 250 255     |     |     |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val<br>260 265 270     |     |     |
| Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr<br>275 280 285     |     |     |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val<br>290 295 300     |     |     |
| Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys<br>305 310 315 320 |     |     |
| Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser<br>325 330 335     |     |     |
| Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro<br>340 345 350     |     |     |
| Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val<br>355 360 365     |     |     |
| Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly<br>370 375 380     |     |     |
| Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp<br>385 390 395 400 |     |     |
| Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp<br>405 410 415     |     |     |
| Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His<br>420 425 430     |     |     |
| Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys<br>435 440 445             |     |     |

<210> 54

<211> 645

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

5 <400> 54

|             |            |             |            |            |            |     |
|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-----|
| gacatccaga  | tgacccagtc | tccttccacc  | ctgtctgcgt | ctgtaggaga | cagagtcacc | 60  |
| atcacttgcc  | gggccagtca | gagtcttagt  | aattggttgg | cctggtatca | gcagaaacca | 120 |
| gggaaagccc  | ctaaactcct | gatctataag  | gcgtctagtt | tagaaagtgg | ggtcccatca | 180 |
| aggttcagcg  | gcagtggatc | tgggacagac  | ttcactctca | ccatcagcgg | cctgcagcct | 240 |
| gatgatTTTTg | caacttatta | ctgccaacag  | tatgatattt | atcctcggac | gttcgggcaa | 300 |
| gggaccaagg  | tggaaatcaa | acggactgtg  | gctgcaccat | ctgtcttcat | cttcccgcga | 360 |
| tctgatgagc  | agttgaaatc | tggaaactgcc | tctgttgtgt | gcctgctgaa | taacttctat | 420 |
| cccagagagg  | ccaaagtaca | gtggaagggtg | gataacgccc | tccaatcggg | taactcccag | 480 |
| gagagtgtca  | cagagcagga | cagcaaggac  | agcacctaca | gcctcagcag | caccctgacg | 540 |
| ctgagcaaag  | cagactacga | gaaacacaaa  | gtctacgcct | gcgaagtcac | ccatcagggc | 600 |
| ctgagctcgc  | ccgtcacaaa | gagcttcaac  | aggggagagt | gttag      |            | 645 |

<210> 55

10 <211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> cadena L de anticuerpo anti-IL-23R humano

<400> 55

# ES 2 728 438 T3

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

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

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Arg  
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 56

5 <211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> gen de cadena H de anticuerpo anti-IL-23R humano



<400> 56

|            |             |             |             |            |             |      |
|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| caggtccaga | tgggtacaatc | tggggccgag  | gtgaagaggc  | ctggggcctc | agtgaaggctc | 60   |
| tcctgcaagg | tttccggata  | caccctcaat  | gaattaggca  | tacactgggt | gcgacaggct  | 120  |
| cctggaaaag | ggcttgagtg  | gatgggaggt  | tttgatcctg  | aacatggtaa | aataatctac  | 180  |
| gcacagaggt | tccagggcag  | actcaccatg  | cccaggagaca | catctacaga | cacagcctac  | 240  |
| atggaactga | gcagcctgac  | atctgaggac  | acggccgtgt  | attactgtgc | cacagtggct  | 300  |
| gcccccttg  | actactgggg  | ccaggggaacc | ctggtcaccg  | tctcctcagc | ctccaccaag  | 360  |
| ggcccatcgg | tcttccccct  | ggcaccctcc  | tccaagagca  | cctctggggg | cacagcggcc  | 420  |
| ctgggctgcc | tgggtcaagga | ctacttcccc  | gaaccgggtga | cggtgtcgtg | gaactcaggc  | 480  |
| gccctgacca | gcggcgtgca  | caccttcccc  | gctgtcctac  | agtcctcagg | actctactcc  | 540  |
| cttagtagcg | tgggtgaccgt | gccctccagc  | agcttgggca  | cccagacctc | catctgcaac  | 600  |
| gtgaatcaca | agcccagcaa  | caccaagggtg | gacaagaaaag | ttgagcccaa | atcttgtgac  | 660  |
| aaaactcaca | catgcccacc  | gtgcccagca  | cctgaactcc  | tggggggacc | gtcagtcttc  | 720  |
| ctcttcccc  | caaaacccaa  | ggacaccctc  | atgatctccc  | ggaccctga  | ggtcacatgc  | 780  |
| gtggtggtgg | acgtgagcca  | cgaagaccct  | gaggtcaagt  | tcaactggta | cgtggacggc  | 840  |
| gtggaggtgc | ataatgccaa  | gacaaagccg  | cgggaggagc  | agtacaacag | cacgtaccgt  | 900  |
| gtggtcagcg | tcctcaccgt  | cctgcaccag  | gactggctga  | atggcaagga | gtacaagtgc  | 960  |
| aaggtctcca | acaaagccct  | cccagcccc   | atcgagaaaa  | ccatctccaa | agccaaaggg  | 1020 |
| cagccccgag | aaccacaggt  | gtacaccctg  | cccccatccc  | gggatgagct | gaccaagaac  | 1080 |
| caggtcagcc | tgacctgcct  | gtcaaaggc   | ttctatccca  | gcgacatcgc | cgtggagtgg  | 1140 |
| gagagcaatg | ggcagccgga  | gaacaactac  | aagaccacgc  | ctcccgtgct | ggactccgac  | 1200 |
| ggctccttct | tcctctacag  | caagctcacc  | gtggacaaga  | gcaggtggca | gcaggggaac  | 1260 |
| gtcttctcat | gctccgtgat  | gcatgaggct  | ctgcacaacc  | actacacgca | gaagagcctc  | 1320 |
| 5          | tcctgtctc   | cgggtaaatg  | a           |            |             | 1341 |

<210> 57

<211> 446

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

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

15 <400> 57

# ES 2 728 438 T3

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

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

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Lys Ile Ile Tyr Ala Gln Arg Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Leu Thr Met Pro Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

Ala Thr Val Ala Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

# ES 2 728 438 T3

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
|                                                                 |     | 160 |
| Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 |
|                                                                 |     | 175 |
| Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 |
|                                                                 |     | 190 |
| Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 |
|                                                                 |     | 205 |
| Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 |
|                                                                 |     | 220 |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
|                                                                 |     | 240 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 |
|                                                                 |     | 255 |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 |
|                                                                 |     | 270 |
| Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 |
|                                                                 |     | 285 |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val |     |     |
|                                                                 | 290 | 295 |
|                                                                 |     | 300 |
| Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
|                                                                 |     | 320 |
| Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser |     |     |
|                                                                 | 325 | 330 |
|                                                                 |     | 335 |
| Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro |     |     |
|                                                                 | 340 | 345 |
|                                                                 |     | 350 |
| Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val |     |     |
|                                                                 | 355 | 360 |
|                                                                 |     | 365 |

# ES 2 728 438 T3

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

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

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
420 425 430

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

<210> 58

<211> 645

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 58

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    | 60  |
| atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca    | 120 |
| gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca   | 180 |
| agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagcct    | 240 |
| gatgattttg cgacttatta ctgccaacag tatgatattt attcgtggac gttcggccaa   | 300 |
| gggaccaagg tggaaatcaa ccggactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca   | 360 |
| tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat   | 420 |
| cccagagaggg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag | 480 |
| gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg   | 540 |
| ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc   | 600 |
| ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag                   | 645 |

<210> 59

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 59

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

# ES 2 728 438 T3

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

<210> 60

<211> 39

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador sintético

10

|    |                                                                 |    |
|----|-----------------------------------------------------------------|----|
|    | <400> 60                                                        |    |
|    | caccatgaat caggtcacta ttcaatggga tgcagtaat                      | 39 |
| 5  | <210> 61<br><211> 44<br><212> ADN<br><213> Secuencia artificial |    |
| 10 | <220><br><223> cebador sintético                                |    |
|    | <400> 61                                                        |    |
| 15 | acatagcggc cgcctacttt tccaagagtg aaatcctatt gaag                | 44 |

## REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo anti-IL-23R humano que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 5 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 7 o, un fragmento de anticuerpo anti-IL-23R humano que es un fragmento de región variable de cadenas sencillas (scFv), Fab, Fab' o F(ab')<sub>2</sub>, que comprende la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera de dicho anticuerpo y mantiene la actividad de dicho anticuerpo.
2. Anticuerpo anti-IL-23R humano según la reivindicación 1, en el que la región constante de cadena pesada del anticuerpo es una región constante de Igγ1 humana.
3. Anticuerpo anti-IL-23R humano según la reivindicación 1, en el que la región constante de cadena ligera del anticuerpo es una región constante de Igκ humana.
4. Anticuerpo anti-IL-23R humano según la reivindicación 1, en el que la región constante de cadena pesada del anticuerpo es una región constante de Igγ1 humana, y la región constante de cadena ligera del anticuerpo es una región constante de Igκ humana.
5. Anticuerpo anti-IL-23R humano según la reivindicación 1, que comprende una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 33 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por SEQ ID NO: 35.
6. Vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena pesada del anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena ligera del anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Célula huésped, en la que la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente (a) y (b):
  - (a) una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena pesada del anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena ligera del anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y
  - (b) una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena pesada del anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la región variable de cadena ligera del anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
8. Célula huésped según la reivindicación 7, que se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente (a) y (b):
  - (a) una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la cadena pesada del anticuerpo según la reivindicación 5 y un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la cadena ligera del anticuerpo según la reivindicación 5; y
  - (b) una célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la cadena pesada del anticuerpo según la reivindicación 5 y un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica para la cadena ligera del anticuerpo según la reivindicación 5.
9. Método para producir un anticuerpo anti-IL-23R humano, comprendiendo el método una etapa de cultivar la célula huésped según la reivindicación 7 u 8 y expresar el anticuerpo anti-IL-23R humano.