

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 928**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)
G01N 33/567 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2006** E 17156111 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** EP 3219328

54 Título: **Anticuerpos anti-IL-23 humanos, composiciones, procedimientos y usos**

30 Prioridad:

29.12.2005 US 754889 P

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

24.02.2021

73 Titular/es:

JANSSEN BIOTECH, INC. (100.0%)
800/850 Ridgeview Drive
Horsham, PA 19044, US

72 Inventor/es:

BENSON, JACQUELINE;
CARTON, JILL;
CUNNINGHAM, MARK;
ORLOVSKY, YEVGENIYA I.;
RAUCHENBERGER, ROBERT y
SWEET, RAYMOND

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 807 928 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos anti-IL-23 humanos, composiciones, procedimientos y usos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a anticuerpos, que incluyen porciones especificadas o variantes, específicos para al menos una proteína IL-23 o fragmento de la misma, además de a anticuerpos antiidiotípicos, y a ácidos nucleicos que codifican anticuerpos anti-IL-23p19, ácidos nucleicos complementarios, vectores, células huésped y procedimientos de preparación y uso de los mismos, que incluyen formulaciones terapéuticas, administración y dispositivos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La interleucina (IL)-12 es una citocina heterodimérica secretada que comprende 2 subunidades de proteínas glicosiladas ligadas por disulfuro, designadas p35 y p40 por sus pesos moleculares aproximados. IL-12 se produce principalmente por células presentadoras de antígeno y acciona la inmunidad mediada por células uniéndose a un complejo de receptor de dos cadenas que se expresa sobre la superficie de linfocitos T o linfocitos citotóxicos espontáneos (NK). La cadena del receptor beta-1 de IL-12 (IL-12Rβ1) se une a la subunidad p40 de IL-12, proporcionando la interacción primaria entre IL-12 y su receptor. Sin embargo, es la ligación de IL-12p35 de la segunda cadena del receptor, IL-12Rβ2, la que confiere señalización intracelular (por ejemplo, fosforilación de STAT4) y activación de la célula que lleva el receptor (Presky y col., 1996). Se cree que la señalización de IL-12 simultánea a la presentación de antígeno provoca la diferenciación de linfocitos T hacia el fenotipo 1 de linfocitos T colaboradores (Th1), caracterizado por la producción de interferón gamma (IFNγ) (Trinchieri, 2003). Se cree que las células Th1 promueven la inmunidad a algunos patógenos intracelulares, generan isotipos de anticuerpo de fijación a complemento y contribuyen a la inmunosupervisión de tumores. Por tanto, se cree que IL-12 es un componente significativo para los mecanismos inmunes de defensa del huésped.

Se descubrió que la subunidad de proteína p40 de IL-12 también puede asociarse con una subunidad de proteína separada, designada p19, para formar una citocina novedosa, IL-23 (Oppman y col., 2000). IL-23 también señala mediante un complejo de receptor de dos cadenas. Como la subunidad p40 es compartida entre IL-12 y IL-23, de esto resulta que la cadena de IL-12Rβ1 también sea compartida entre IL-12 y IL-23. Sin embargo, es la ligación de IL-23p19 del segundo componente del complejo de receptor de IL-23, IL-23R, la que confiere señalización intracelular específica para IL-23 (por ejemplo, fosforilación de STAT3) y posterior producción de IL-17 por linfocitos T (Parham y col., 2002; Aggarwal y col. 2003). Estudios recientes han demostrado que las funciones biológicas de IL-23 son distintas de las de IL-12, a pesar de la similitud estructural entre las dos citocinas (Langrish y col., 2005).

La regulación anormal de IL-12 y poblaciones de células Th1 se ha asociado a muchas enfermedad mediadas por células, ya que la neutralización de IL-12 por anticuerpos es eficaz en el tratamiento de modelos animales de psoriasis, esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo 1) y uveítis (Leonard y col., 1995; Hong y col., 1999; Malfait y col., 1998; Davidson y col., 1998). Sin embargo, como estos estudios eligieron como diana la subunidad p40 compartida, tanto IL-12 como IL-23 se neutralizaron *in vivo*. Por tanto, no estaba claro si IL-12 o IL-23 estaban mediando en la enfermedad, o si ambas citocinas necesitaban inhibirse para lograr la supresión de la enfermedad. Estudios recientes han confirmado mediante ratones deficientes en IL-23p19 o neutralización de anticuerpos específicos de IL-23 que la inhibición de IL-23 puede proporcionar beneficio equivalente como estrategias anti-IL-12p40 (Cua y col., 2003, Murphy y col., 2003, Benson y col. 2004). Por tanto, hay cada vez más pruebas de que la función específica de IL-23 en enfermedad inmunorrelacionada. La neutralización de IL-23 sin inhibición de rutas de IL-12 podría entonces proporcionar terapia eficaz de enfermedad inmunorrelacionada con impacto limitado sobre el mecanismo inmune de defensa del huésped importante. Esto representaría una mejora significativa con respecto a las presentes opciones terapéuticas. Los documentos US 2004/223969 y WO 2005/108425 desvelan anticuerpos anti-p19.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona un anticuerpo para IL-23p19 aislado, en donde dicho anticuerpo se genera completamente humano a partir de expresión de fagos y se une a IL-23p19 humana o un fragmento de la misma, en donde dicho anticuerpo se une a IL-23p19 humana en uno o más de los residuos de aminoácidos 93-105 de la SEC ID N°:145.

La invención también proporciona un anticuerpo que se une competitivamente a IL-23p19 con: un anticuerpo de IL-23p19 aislado, en donde dicho anticuerpo se genera completamente humano a partir de expresión de fagos y se une a IL-23p19 humana o un fragmento de la misma, en donde dicho anticuerpo se une a IL-23p19 humana en uno o más de los residuos de aminoácidos 93-105 de la SEC ID N°:145.

ES 2 807 928 T3

La invención también proporciona un anticuerpo que se une competitivamente a IL-23p19 con un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende:

(i)

5 (a) al menos una región variable de la cadena ligera, dicha región variable de la cadena ligera comprendiendo:

10 una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera 1 (CDRL1) de la región determinante de la complementariedad de la SEC ID N°: 46;
una secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la SEC ID N°:52; y
una secuencia de aminoácidos de CDRL3 seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:58-61;
y

15 (b) al menos una región variable de la cadena pesada, dicha región variable de la cadena pesada comprendiendo:

20 una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada 1 (CDRH1) de la región determinante de la complementariedad de la SEC ID N°:1;
una secuencia de aminoácidos de CDRH2 seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:7 y 8;
y
una secuencia de aminoácidos de CDRH3 de las SEC ID N°:40;

(ii)

25 (a) al menos una región variable de la cadena ligera, dicha región variable de la cadena ligera comprendiendo:

30 una secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la SEC ID N°: 47;
una secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la SEC ID N°:53; y
una secuencia de aminoácidos de CDRL3 seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:62-67;
y

35 (b) al menos una región variable de la cadena pesada, dicha región variable de la cadena pesada comprendiendo:

40 una secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la SEC ID N°:2;
una secuencia de aminoácidos de CDRH2 seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:9-15;
y
una secuencia de aminoácidos de CDRH3 de las SEC ID N°:41;

(iii)

45 (a) al menos una región variable de la cadena ligera, dicha región variable de la cadena ligera comprendiendo:

50 una secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la SEC ID N°: 49;
una secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la SEC ID N°:55; y
una secuencia de aminoácidos de CDRL3 de la SEC ID N°:70; y

(b) al menos una región variable de la cadena pesada, dicha región variable de la cadena pesada comprendiendo:

55 una secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la SEC ID N°:4;
una secuencia de aminoácidos de CDRH2 de la SEC ID N°:18; y
una secuencia de aminoácidos de CDRH3 de las SEC ID N°:43;

(iv)

60 (a) al menos una región variable de la cadena ligera, dicha región variable de la cadena ligera comprendiendo:

65 una secuencia de aminoácidos de CDRL1 de la SEC ID N°: 50;
una secuencia de aminoácidos de CDRL2 de la SEC ID N°:56; y
una secuencia de aminoácidos de CDRL3 seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:58-68

y 71-73; y

(b) al menos una región variable de la cadena pesada, dicha región variable de la cadena pesada comprendiendo:

una secuencia de aminoácidos de CDRH1 de la SEC ID N°:5;
una secuencia de aminoácidos de CDRH2 seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:19 y 21-27; y
una secuencia de aminoácidos de CDRH3 de la s SEC ID N°:44;

(v)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:82-85; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo consistente de de las SEC ID N°: 80 y 81;

(vi)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:93-98; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo consistente de de las SEC ID N°: 86-92;

(vii)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera de la SEC ID N°:102; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada de la SEC ID N°:101;

(viii)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:113-116; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo consistente de de las SEC ID N°: 103-112;

(ix)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera que tiene al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo consistente de las SEC ID N°:82-85; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada que tiene al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo consistente de las SEC ID N°:80 y 81;

(x)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera que tiene al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo consistente de las SEC ID N°:93-98; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada que tiene al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo consistente de las SEC ID N°:86-92;

(xi)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera que tiene al menos un 95% de identidad con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°:102; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada que tiene al menos un 95% de identidad con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°:101;

(xii)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera que tiene al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo consistente de las

SEC ID N°:113-116; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada que tiene al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo consistente de las SEC ID N°:103-112;

5

(xiii)

a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:136-138; y

b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:133-135;

10

(xiv)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID N°:142-144; y

(b) una secuencia aminoácidos de la región variable de la cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo consistente de las SEC ID N°:139-141;

15

20

(xv)

(a) una secuencia de la región variable de la cadena ligera codificada por un nucleótido que tiene al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo consistente de las SEC ID N°:136-138; y

(b) una secuencia de la región variable de la cadena pesada codificada por un nucleótido que tiene al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo consistente de las SEC ID N°:133-135; o

25

30

(xvi)

(a) una secuencia de la región variable de la cadena ligera codificada por un nucleótido que tiene al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo consistente de las SEC ID N°:142-144; y

(b) una secuencia de la región variable de la cadena pesada codificada por un nucleótido que tiene al menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo consistente de las SEC ID N°:139-141.

35

La invención también proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica al menos un anticuerpo para IL-23p19 aislado de acuerdo con la invención.

40

La invención también proporciona un vector de ácido nucleico aislado que comprende la molécula de ácido nucleico aislada de la invención.

La invención también proporciona una célula huésped procarionta o eucariota que comprende la molécula de ácido nucleico aislada de acuerdo con la invención.

45

La invención también proporciona un procedimiento para producir al menos un anticuerpo de L-23p19, que comprende traducir la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención bajo condiciones in vitro, in vivo o in situ, tales que el anticuerpo para IL-23p19 se exprese en cantidades detectables y recuperables.

50

La invención también proporciona una composición que comprende al menos un anticuerpo para IL-23p19 aislado de acuerdo con la invención y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona el anticuerpo de la invención para su uso en un procedimiento para diagnosticar o tratar una condición relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano o animal. La invención también proporciona un dispositivo médico, que comprende un anticuerpo para IL-23p19 de acuerdo con la invención.

55

La invención también proporciona un artículo de fabricación para uso farmacéutico o diagnóstico humano, que comprende material de envasado y un contenedor que comprende una solución o una forma liofilizada de un anticuerpo para IL-23p19 de acuerdo con la invención.

60

La invención también proporciona un método para producir un anticuerpo para IL-23p19 aislado de acuerdo con la invención, que comprende proporcionar una célula huésped o célula vegetal o vegetal transgénica o animal transgénica no humana capaz de expresar en cantidades recuperables dicho anticuerpo.

65

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 5 La Figura 1A muestra que los anticuerpos para IL-23p19 humanos se unen específicamente a hrIL-23 y no a hrIL-12 o monómero de hrp40. Se muestra que un anticuerpo anti-IL-12/IL-23 p40 se une a IL-23, IL-12 y el monómero de p40.
- 10 La Figura 1B muestra que los anticuerpos para IL-23p19 humanos se unen a IL-23 humana, pero no a IL-23 murina o sus subunidades.
- 15 La Figura 2 muestra la unión de IL-23 a dos de los anticuerpos para IL-23p19 inmovilizados en placa de la invención.
- 20 La Figura 3A muestra que los anticuerpos MOR04083 y MOR04190 bloquean la unión normal de IL-23/IL-23R.
- La Figura 3B muestra que los anticuerpos MOR04083 y MOR04190 no bloquean la unión normal de IL-23/IL-12R β 1.
- 25 La Figura 3C muestra que los anticuerpos MOR04083, MOR04190 y MOR04217 no inhiben la unión de IL-12 a la unión IL-12R β -Fc.
- La Figura 4 muestra que los anticuerpos para IL-23p19 MOR04083 y MOR04190 de la invención inhiben la fosforilación de STA 3 mediada por hrIL-23.
- 30 La Figura 5A muestra que los anticuerpos para IL-23p19 MOR04083 y MOR04190 de la invención inhiben la producción de IL-17 mediada por hrIL-23 recombinante.
- La Figura 5B muestra que los anticuerpos para IL-23p19 MOR04083 y MOR04190 de la invención inhiben la producción de IL-17 mediada por hrIL-23 nativa.
- 35 La Figura 5C muestra que los anticuerpos para IL-23p19 MOR04083 y MOR04190 de la invención inhiben la producción de IL-17 mediada por IL-23 de mono cinomolgo nativo.
- La Figura 6 muestra que los anticuerpos para IL-23p19 MOR04083 y MOR04190 de la invención no inhiben la producción de IFN γ mediada por hrIL-12.
- 40 Las Figuras 7A-C muestran que los anticuerpos para IL-23p19 MOR04083, MOR04190 y MOR04217 de la invención compiten de forma cruzada entre sí para unirse a hrIL-23.
- La Figura 8 muestra que los anticuerpos para IL-23p19 MOR05028, 05038,05040, 05042, 05045, 05049 y 05053 de la invención inhiben la producción de IL-17 mediada por hrIL-23 recombinante.
- 45 La Figura 9 muestra que los anticuerpos para IL-23p19 MOR05028, 05038,05040, 05042, 05045, 05049 y 05053 de la invención bloquean la unión normal de IL-23/IL-23R.
- 50 La Figura 10 muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención se unen específicamente a hrIL-23 y no a hrIL-12 o monómero de hrp40, comparable al anticuerpo monoclonal murino anti-IL-23p19, mAb23A. Se muestra que el anticuerpo anti-IL-12/IL-23p40 mAb 12A se une a IL-23, IL-12 y el monómero de p40.
- 55 La Figura 11A muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención bloquean la unión normal de IL-23/IL-23R.
- La Figura 11B muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención no bloquean la unión normal de IL-23/IL-12R β 1.
- 60 La Figura 11C muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención no inhiben la unión de IL-12 a la unión de IL-12R β 1-Fc.
- La Figura 12 muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención no inhiben la producción de INF γ inducida por IL-12 de células NK92MI.
- 65 La Figura 13 muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención inhiben la producción de IL-17 mediada por hrIL-23 recombinante.

La Figura 14 muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención inhiben la producción de IL-17 mediada por hrIL-23 nativa.

5 La Figura 15 muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención inhiben la producción de IL-17 mediada por IL-23 de mono cinomolgo nativo.

La Figura 16A muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención y mAb23A compiten con la unión a de IL-23 a mAb23A inmovilizado.

10 La Figura 16B muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención y, a un menor grado, mAb23A compiten con la unión a de IL-23 a mAb 5040^{Q/EV} inmovilizado.

15 La Figura 16C muestra que los anticuerpos para IL-23p19 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} de la invención y mAb23A compiten con la unión a de IL-23 a mAb 3759^{EQ/QS} inmovilizado.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20 La presente invención proporciona anticuerpos anti-IL-23p19 aislados, recombinantes y/o sintéticos que incluyen, sin limitación, anticuerpos antiidiotípicos de mamífero (por ejemplo, anticuerpos humanos) y para IL-23p19 para los mismos, además de composiciones y moléculas de ácidos nucleicos codificantes que comprenden al menos un polinucleótido que codifica al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 o anticuerpo antiidiotípico. La presente invención incluye adicionalmente, pero no se limita a, procedimientos de preparación y uso de tales ácidos nucleicos y anticuerpos, que incluyen composiciones de diagnóstico y terapéuticas, procedimientos y dispositivos.

25 Como se usa en el presente documento, un "anticuerpo anti-IL-23p19", "anticuerpo para IL-23p19", "porción de anticuerpo anti-IL-23p19" o "fragmento de anticuerpo anti-IL-23p19" y/o "variante de anticuerpo anti-IL-23p19" incluye cualquier molécula que contenga proteína o péptido que comprende al menos una parte de una molécula de inmunoglobulina tal como, pero no se limita a, al menos una región determinante de la complementariedad (CDR) de una cadena pesada o ligera o una porción de unión a ligando de la misma, una región variable de la cadena pesada o la cadena ligera, una región constante de la cadena pesada o la cadena ligera, una región estructural, o cualquier porción de las mismas, o al menos una porción de un receptor de IL-23 o proteína de unión, que puede incorporarse en un anticuerpo de la presente invención. Tal anticuerpo afecta opcionalmente adicionalmente a un ligando específico tal como, pero no se limita a, cuando tal anticuerpo modula, disminuye, aumenta, antagoniza, agoniza, mitiga, alivia, bloquea, inhibe, deroga y/o interfiere con al menos una actividad o unión de IL-23, o con actividad o unión de receptor de IL-23, *in vitro*, *in situ* y/o *in vivo*. Como ejemplo no limitante, un anticuerpo anti-IL-23p19 adecuado, porción especificada o variante de la presente invención puede unirse a al menos una molécula de IL-23, o porciones, variantes especificadas o dominios de los mismos. Un anticuerpo anti-IL-23p19 adecuado, porción especificada, o variante, también puede afectar opcionalmente a al menos una de actividad o función de IL-23p19 tal como, pero no se limita a, síntesis de ARN, ADN o proteínas, liberación de IL-23, señalización de receptores de IL-23, escisión de IL-23 de membranas, actividad de IL-23, producción y/o síntesis de IL-23.

40 El término "anticuerpo" pretende englobar adicionalmente anticuerpos, fragmentos de digestión, porciones especificadas y variantes de los mismos que incluyen, sin limitación, miméticos de anticuerpos o que comprenden porciones de anticuerpos que imitan la estructura y/o función de un anticuerpo o fragmento especificado o porción del mismo que incluye, sin limitación, anticuerpos monocatenarios, anticuerpos de un único dominio y fragmentos de los mismos. Fragmentos funcionales incluyen fragmentos de unión a antígeno que se unen a una IL-23p19 humana. Por ejemplo, fragmentos de anticuerpos que pueden unirse a IL-23p19 o porciones de los mismos que incluyen, pero no se limitan a, Fab (por ejemplo, por digestión con papaína), Fab' (por ejemplo, por digestión con pepsina y reducción parcial) y F(ab')₂ (por ejemplo, por digestión con pepsina), facb (por ejemplo, por digestión con plasmina), pFc' (por ejemplo, por digestión con pepsina o plasmina), Fd (por ejemplo, por digestión con pepsina, reducción y reagregación parcial), fragmentos Fv o scFv (por ejemplo, por técnicas de biología molecular), están englobados por la invención (véase, por ejemplo, Colligan, Immunology, arriba).

55 Tales fragmentos pueden producirse por escisión enzimática, técnicas sintéticas o recombinantes, como se conoce en la técnica, y/o como se describe en el presente documento. Los anticuerpos también pueden producirse en una variedad de formas truncadas usando genes de anticuerpo en los que uno o más codones de terminación han sido introducidos en la dirección 5' del sitio de terminación natural. Por ejemplo, un gen de combinación que codifica una porción de la cadena pesada de F(ab')₂ puede diseñarse para incluir secuencias de ADN que codifican el dominio CH₁ y/o la región bisagra de la cadena pesada. Las diversas porciones de anticuerpos pueden unirse juntas químicamente por técnicas convencionales, o pueden prepararse como proteína contigua usando técnicas de ingeniería genética.

60 El término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, está previsto que incluya anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de o estrechamente correspondientes a las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden

incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis al azar o específicas para sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*). Por tanto, como se usa en el presente documento, el término “anticuerpo humano” se refiere a un anticuerpo en el que sustancialmente cada parte de la proteína (por ejemplo, CDR, región estructural, dominios C_L, C_H (por ejemplo, C_H1, C_H2, C_H3), bisagra, (V_L, V_H)) es sustancialmente similar a un anticuerpo de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos se han clasificado en agrupaciones basándose en sus similitudes de secuencias de aminoácidos, véase, por ejemplo, <http://people.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s/>. Por tanto, usando una búsqueda de similitud de secuencias, un anticuerpo con secuencia lineal similar puede elegirse como molde para crear “anticuerpos humanizados”.

La “humanización” (también llamada remodelación o injerto de CDR) es ahora una técnica bien establecida para reducir la inmunogenicidad de anticuerpos monoclonales (mAb) de fuentes xenogéneas (comúnmente de roedor) y para mejorar las funciones efectoras (ADCC, activación del complemento, unión de C1q). El mAb manipulado se manipula usando las técnicas de molecular biología; sin embargo, el simple injerto de CDR de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de roedor en regiones estructurales humanas frecuentemente produce pérdida de afinidad de unión y/o especificidad del mAb original. Con el fin de humanizar un anticuerpo, el diseño del anticuerpo humanizado incluye variaciones tales como sustituciones de aminoácidos conservativas en residuos de las CDR, y retro-sustitución de residuos del mAb de roedor en las regiones estructurales humanas (retro-mutaciones). Las posiciones pueden distinguirse o identificarse por comparación de secuencias para análisis estructural o por análisis de un modelo de homología de la estructura 3D de las regiones variables. El procedimiento de maduración por afinidad ha usado más recientemente bibliotecas de fagos para variar los aminoácidos en posiciones elegidas. Similarmente, se han usado muchos enfoques para elegir las regiones estructurales humanas más apropiadas en las que injertar las CDR de roedor. A medida que aumentan los conjuntos de datos de parámetros conocidos para estructuras de anticuerpo, así aumenta la sofisticación y el refinamiento de estas técnicas. Pueden usarse secuencias consenso o de la línea germinal de un único anticuerpo o fragmentos de las secuencias de la región estructural dentro de cada región variable de la cadena ligera o pesada de varios mAb humanos diferentes. Otro enfoque para la humanización es modificar sólo residuos superficiales de la secuencia de roedor con los residuos más comunes encontrados en mAb humanos, y se ha llamado “acondicionamiento superficial” o “inactivación”. Secuencias de Ig humana conocidas se desvelan, por ejemplo, www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.kabatdatabase.com/top.html; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.appliedbiosystems.com; www.biodesign.com; antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s/; Kabat y col., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983). Frecuentemente, el anticuerpo humano o humanizado es sustancialmente no inmunogénico en seres humanos.

Similarmente, los anticuerpos designaron primate (mono, babuino, chimpancé, etc.), roedor (ratón, rata, conejo, cobaya, hámster) y otros mamíferos designan tales especies, sub-género, género, sub-familia y anticuerpos específicos para familia. Además, anticuerpos quiméricos pueden incluir cualquier combinación de los anteriores. Tales cambios o variaciones retienen o reducen opcionalmente y preferentemente la inmunogenicidad en seres humanos u otras especies con respecto a anticuerpos no modificados. Por tanto, un anticuerpo humano es distinto de un anticuerpo quimérico o humanizado.

Se muestra que un anticuerpo humano puede producirse por un animal no humano o célula procarionta o eucariota que puede expresar genes de inmunoglobulina humana funcionalmente reorganizada (por ejemplo, cadena pesada y/o cadena ligera). Además, cuando un anticuerpo humano es un anticuerpo monocatenario o de un único dominio, puede comprender un péptido conector que no se encuentra en anticuerpos humanos nativos. Por ejemplo, un Fv puede comprender un péptido conector, tal como dos a aproximadamente ocho residuos de glicina u otros residuos de aminoácidos, que conecta la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera. Se considera que tales péptidos conectores son de origen humano.

También pueden usarse anticuerpos biespecíficos, heteroespecíficos, heteroconjugados o similares que son anticuerpos monoclonales, preferentemente, humanos o humanizados, que tienen especificidades de unión por al menos dos antígenos diferentes. En el presente caso, una de las especificidades de unión es para al menos una subunidad de la proteína IL-23p19, la otra es para cualquier otro antígeno. Procedimientos de preparación de anticuerpos biespecíficos se conocen en la técnica. Tradicionalmente, la producción recombinante de anticuerpos biespecíficos se basa en la co-expresión de dos pares de cadena pesada-cadena ligera de la inmunoglobulina, en los que las dos cadenas pesadas tienen diferentes especificidades (Milstein y Cuello, Nature 305:537 (1983)). Debido a la selección al azar de cadenas pesadas y ligeras de la inmunoglobulina, estos hibridomas (cuadromas) producen una posible mezcla de 10 moléculas de anticuerpos diferentes, de las que sólo una tiene la estructura biespecífica correcta. La purificación de la molécula correcta se hace normalmente por etapas de cromatografía de afinidad. Procedimientos similares se desvelan, por ejemplo, en el documento WO 93/08829, patentes de EE.UU. nº 6210668, 6193967, 6132992, 6106833, 6060285, 6037453, 6010902, 5989530, 5959084, 5959083, 5932448, 5833985, 5821333, 5807706, 5643759, 5601819, 5582996, 5496549, 4676980, documentos WO 91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Traunecker y col., EMBO J. 10:3655 (1991), Suresh y col., Methods in Enzymology 121:210 (1986).

Los anticuerpos anti-IL-23p19 útiles en los procedimientos y composiciones de la presente invención pueden caracterizarse opcionalmente por unión de alta afinidad con IL-23p19 y, opcionalmente y preferentemente, por tener baja toxicidad. En particular, un anticuerpo, fragmento especificado o variante de la invención, en el que componentes individuales tales como la región variable, región constante y región estructural, individualmente y/o colectivamente, poseen opcionalmente y preferentemente baja inmunogenicidad, es útil en la presente invención. Los anticuerpos que pueden usarse en la invención se caracterizan opcionalmente por su capacidad para tratar pacientes durante periodos prolongados con alivio medible de síntomas y toxicidad baja y/o aceptable. Inmunogenicidad baja o aceptable y/o alta afinidad, además de otras propiedades adecuadas, pueden contribuir a los resultados terapéuticos alcanzados. "Baja inmunogenicidad" se define en el presente documento como la incidencia de niveles valorables de anticuerpos para el anticuerpo anti-IL-23p19 en pacientes tratados con anticuerpo anti-IL-23p19 que se produce en menos del 25 % de pacientes tratados, preferentemente en menos del 10 % de pacientes tratados con la dosis recomendada para el transcurso recomendado de terapia durante el periodo de tratamiento.

Los ácidos nucleicos aislados de la presente invención pueden usarse para la producción de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 o variante especificada del mismo, que puede usarse para medir o efectuar en una célula, tejido, órgano o animal (incluyendo mamíferos y seres humanos), para diagnosticar, monitorizar, modular, tratar, aliviar, ayudar a prevenir la incidencia de, o reducir los síntomas de, al menos una afección relacionada con IL-23, seleccionada de, pero no se limita a, al menos uno de un trastorno o enfermedad inmunitaria, un trastorno o enfermedad cardiovascular, un trastorno o enfermedad infecciosa, maligna y/o neurológica, u otra afección conocida o relacionada con IL-23 especificada.

Un procedimiento tal puede comprender administrar una cantidad eficaz de una composición o una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de tal modulación, tratamiento, alivio, prevención o reducción en síntomas, efectos o mecanismos. La cantidad eficaz puede comprender una cantidad de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg por administración única (por ejemplo, bolo), múltiple o continua, o para lograr una concentración en suero de 0,01-5000 µg/ml de concentración en suero por administración única, múltiple o continua, o cualquier intervalo eficaz o valor en su interior, como se hace y se determina usando procedimientos conocidos, como se describen en el presente documento o son conocidos en las ciencias relevantes.

Anticuerpos de la presente invención - Producción y generación

Al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 de la presente invención puede producirse opcionalmente por una línea celular, una línea celular mixta, una célula inmortalizada o población clónica de células inmortalizadas, como es muy conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Ausubel y col., ed., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001); Sambrook y col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2ª edición, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow y Lane, *Antibodies, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan y col., eds., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001); Colligan y col., *Current Protocols in Protein Science*, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001).

Los anticuerpos que son específicos para proteínas IL-23p19 humanas o fragmentos de las mismas pueden obtenerse de bibliotecas de anticuerpos humanos recombinantes usando un antígeno apropiado, tal como una proteína IL-23p19 aislada y/o una parte de la misma (incluyendo moléculas sintéticas tales como péptidos sintéticos). Otros anticuerpos específicos o generales que incluyen, sin limitación, anticuerpos de mamífero, pueden producirse similarmente. La preparación de antígenos y el aislamiento de anticuerpos de bibliotecas humanas pueden realizarse usando cualquier técnica adecuada.

En un enfoque, un anticuerpo recombinante se obtiene por expresión en fago usando bibliotecas de anticuerpos (Hoogenboom HR. Overview of antibody phage-display technology and its applications. *Methods in Molecular Biology*. 178:1-37, 2002). En un enfoque preferido, un Fab humano recombinante se aísla de la biblioteca HuCal Gold™ desarrollada por MorphoSys, AG (Kretzschmar, 2002) y posteriormente se mejora en su actividad por la diversificación de casetes de CDR (Knappik y col., 2000; Krebs y col., 2001).

Los anticuerpos humanos recombinantes recuperados de bibliotecas de expresión en fago pueden manipularse para sustituir ciertos residuos con aminoácidos específicos correspondientes a secuencias de anticuerpos humanos consenso o específicas. Estas secuencias se identifican por comparaciones con bases de datos de la línea germinal humana conocida o anticuerpos reorganizados.

Secuencias de Ig humana conocidas se desvelan, por ejemplo, www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php; www.kabatdatabase.com/top.html; [ftp.ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat](ftp://ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat); www.imgt.cines.fr.8104/; www.biochem.unizh.ch/antibody/index.html; www.sciquest.com; www.abcam.com; www.

antibodyresource.com/onlinecomp.html; www. public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html; www. whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm; www. hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab; www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html; mcb.harvard.eduBioLinks/Immunology.html; www.immunologylink.com; pathbox. wustl.edu/~hcenter/index.html; www. appliedbiosystems.com; www. 5 nal.usda.gov/awic/pubs/antibody; www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html; www. biodesign.com; www. cancerresearchuk.org; www. biotech.ufl.edu; www. isac-net.org; baserv. uci.kun.nl/~jraats/links1.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu; www. mrc-cpe.cam.ac.uk; www. ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; http://www. bioinf.org.uk/abs; antibody.bath.ac.uk; www. unizh.ch; www. cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.html; www. path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/TAHHP.html; www. 10 ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de; Kabat y col., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1983).

Tales secuencias de aminoácidos sustituidas pueden usarse para reducir la inmunogenicidad o reducir, potenciar o modificar la unión, afinidad, constante de asociación, constante de disociación, avidez, especificidad, 15 semivida, o cualquier otra característica adecuada, como se conoce en la técnica. En general, los residuos de CDR están directamente y más sustancialmente implicados en influir la unión a antígeno.

Opcionalmente, los anticuerpos humanos pueden o manipularse con retención de alta afinidad por el antígeno y otras propiedades biológicas favorables. Para lograr este objetivo, anticuerpos humanos pueden prepararse opcionalmente mediante un procedimiento de análisis de las secuencias parentales y diversos productos 20 manipulados conceptuales usando modelos tridimensionales de las secuencias parentales, manipuladas y humanas. Modelos de inmunoglobulina tridimensional están comúnmente disponibles y son familiares para aquellos expertos en la materia. Están disponibles programas informáticos que ilustran y muestran estructuras conformacionales tridimensionales probables de secuencias candidatas seleccionadas de inmunoglobulina. La inspección de esta muestra permite el análisis de la función probable de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de 25 inmunoglobulina candidata, es decir, el análisis de residuos que influyen en la capacidad de la inmunoglobulina candidata para unirse a su antígeno. De esta forma, los residuos pueden seleccionarse y combinarse de las secuencias humanas parentales y de referencia de manera que se logre la característica de anticuerpo deseada, tal como elevada afinidad por el (los) antígeno(s) diana. Alternativamente, o además de los procedimientos anteriores, la manipulación puede llevarse a cabo empíricamente por diversificación de casetes de CDR y selección para la actividad deseada, tal como se describe para el sistema MorphoSys HuCAL (Knappik y col., 2000; Krebs y col., 30 2001).

Además, el anticuerpo para IL-23p19 de la presente invención puede comprender una región estructural de la cadena ligera de la línea germinal humana. En realizaciones particulares, la secuencia de la línea germinal de la cadena ligera está seleccionada de secuencias VK humanas que incluyen, pero no se limitan a, A1, A10, A11, A14, 35 A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4 y O8. En ciertas realizaciones, esta región estructural de la línea germinal humana de la cadena ligera está seleccionada de V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, 40 V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4 y V5-6. Véase el documento PCT WO 2005/005604 para una descripción de las diferentes secuencias de la línea germinal.

En otras realizaciones, el anticuerpo para IL-23 de la presente invención puede comprender una región estructural de la cadena pesada de la línea germinal humana. En realizaciones particulares, esta región estructural de la línea germinal humana de la cadena pesada está seleccionada de VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, 45 VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 y VH7-81. Véase el documento PCT WO 2005/005604 para una descripción de las diferentes secuencias de la línea germinal. 50

En realizaciones particulares, la región variable de la cadena ligera y/o región variable de la cadena pesada comprende una región estructural o al menos una parte de una región estructural (por ejemplo, que contiene 2 ó 3 subregiones, tales como FR2 y FR3). En ciertas realizaciones, al menos FRL1, FRL2, FRL3 o FRL4 es completamente humana. En otras realizaciones, al menos FRH1, FRH2, FRH3 o FRH4 es completamente humana. En algunas realizaciones, al menos FRL1, FRL2, FRL3 o FRL4 es una secuencia de la línea germinal (por ejemplo, línea germinal humana) o comprende secuencias consenso humanas para la región estructural particular (fácilmente disponible en las fuentes de secuencias de Ig humana conocidas descritas anteriormente). En otras realizaciones, al menos FRH1, FRH2, FRH3 o FRH4 es una secuencia de la línea germinal (por ejemplo, línea germinal humana) o 60 comprende secuencias consenso humanas para la región estructural particular. En realizaciones preferidas, la región estructural es una región estructural humana.

La manipulación de anticuerpos de la presente invención puede realizarse usando cualquier procedimiento conocido tal como, pero no se limita a, aquellos descritos en Winter (Jones y col., Nature 321:522 (1986); Riechmann y col., Nature 332:323 (1988); Verhoeyen y col., Science 239:1534 (1988)), Sims y col., J. Immunol. 151: 65

2296 (1993); Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987), Carter y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992); Presta y col., J. Immunol. 151:2623 (1993), patentes de EE.UU. n°: 5723323, 5976862, 5824514, 5817483, 5814476, 5763192, 5723323, 5766886, 5714352, 6204023, 6180370, 5693762, 5530101, 5585089, 5225539; documento 4816567, documentos PCT/: US98/16280, US96/18978, US91/09630, US91/05939, US94/01234, GB89/01334, GB91/01134, GB92/01755; documento WO90/14443, WO90/14424, WO90/14430, EP 229246.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc alterada (por ejemplo, mutada). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la región Fc ha sido alterada para reducir o potenciar las funciones efectoras del anticuerpo. En algunas realizaciones, la región Fc es un isotipo seleccionado de IgM, IgA, IgG, IgE, u otro isotipo.

Alternativamente o adicionalmente puede ser útil combinar modificaciones de aminoácidos con una o más modificaciones de aminoácidos adicionales que alteran la unión de C1q y/o la función de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) de la región Fc de una molécula de unión a IL-23p19. El polipéptido de unión de interés particular puede ser uno que se une a C1q y muestra citotoxicidad dependiente del complemento. Polipéptidos con actividad de unión a C1q pre-existente, que opcionalmente adicionalmente tienen la capacidad para mediar en CDC, pueden modificarse de forma que una o ambas de estas actividades sean potenciadas. Modificaciones de aminoácidos que alteran C1q y/o modifican su función de citotoxicidad dependiente del complemento se describen, por ejemplo, en el documento WO/0042072.

Como se ha desvelado anteriormente, puede diseñarse una región Fc del anticuerpo para IL-23p19 de la presente invención con función efectora alterada, por ejemplo, modificando la unión a C1q y/o unión a Fc γ R y cambiando así la actividad de CDC y/o actividad de ADCC. Las "funciones efectoras" son responsables de activar o disminuir una actividad biológica (por ejemplo, en un sujeto). Ejemplos de funciones efectoras incluyen, pero no se limitan a: unión a C1q; citotoxicidad dependiente del complemento (CDC); unión a receptor de Fc; citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC); fagocitosis; regulación por disminución de receptores de la superficie celular (por ejemplo, receptor de linfocitos B; BCR), etc. Tales funciones efectoras pueden requerir que la región Fc se combine con un dominio de unión (por ejemplo, un dominio variable de anticuerpo) y pueda evaluarse usando diversos ensayos (por ejemplo, ensayos de unión a Fc, ensayos de ADCC, ensayos de CDC, etc.).

Por ejemplo, puede generarse una región Fc de variante del anticuerpo para IL-23p19 con unión a C1q mejorada y unión a Fc γ RIII mejorada (por ejemplo, que tiene tanto actividad de ADCC mejorada como actividad de CDC mejorada). Alternativamente, si se desea reducir o eliminar la función efectora, una variante de la región Fc puede manipularse con actividad de CDC reducida y/o actividad de ADCC reducida. En otras realizaciones, sólo una de estas actividades puede aumentarse, y, opcionalmente, también la otra actividad reducirse (por ejemplo, para generar una variante de la región Fc con actividad de ADCC mejorada, pero actividad de CDC reducida y viceversa).

También pueden introducirse mutaciones de Fc y manipularse para alterar su interacción con el receptor de Fc neonatal (FcRn) y mejoran sus propiedades farmacocinéticas. Se ha descrito un conjunto de variantes de Fc humanas con unión mejorada a FcRn (Shields y col., (2001). High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc γ R, J. Biol. Chem. 276:6591-6604).

Otro tipo de sustitución de aminoácidos sirve para alterar el patrón de glicosilación de la región Fc del anticuerpo para IL-23p19. La glicosilación de una región Fc está normalmente tanto ligada a N como ligada a O. Ligada a N se refiere a la unión del resto de hidrato de carbono a la cadena lateral de un residuo de asparagina. Glicosilación ligada a O se refiere a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa o xilosa a un hidroxiaminoácido, lo más comúnmente serina o treonina, aunque también pueden usarse 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina. Las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática del resto de hidrato de carbono a las secuencias de péptidos de la cadena lateral de asparagina son asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina en las que X es cualquier aminoácido, excepto prolina. Por tanto, la presencia de cualquiera de estas secuencias de péptidos en un polipéptido crea un posible sitio de glicosilación.

El patrón de glicosilación puede alterarse, por ejemplo, delecionando uno o más sitios de glicosilación encontrados en el polipéptido, y/o añadiendo uno o más sitios de glicosilación que no están presentes en el polipéptido. La adición de sitios de glicosilación a la región Fc de un anticuerpo para IL-23p19 se realiza convenientemente alterando la secuencia de aminoácidos de forma que contenga una o más de las secuencias de tripéptidos anteriormente descritas (para sitios de glicosilación ligados a N). Una variante de glicosilación a modo de ejemplo tiene una sustitución de aminoácidos del residuo Asn 297 de la cadena pesada. La alteración también puede hacerse mediante la adición de, o sustitución con, uno o más residuos de serina o treonina a la secuencia del polipéptido original (para sitios de glicosilación ligados a O). Adicionalmente, un cambio de Asn 297 a Ala puede eliminar uno de los sitios de glicosilación.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo para IL-23p19 de la presente invención se expresa en células que expresan beta (1,4)-N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnT III), de forma que GnT III añade GlcNAc al anticuerpo para IL-23p19. Procedimientos de producción de anticuerpos en un modo tal se proporcionan en los documentos

WO/9954342, WO/03011878, publicación de patente 20030003097A1, y Umana y col., Nature Biotechnology, 17:176-180, Feb. 1999.

El cribado de anticuerpos para unión específica a proteínas o fragmentos similares puede conseguirse convenientemente usando bibliotecas de expresión de péptidos. Este procedimiento implica el cribado de grandes colecciones de péptidos para miembros individuales que tienen la función o estructura deseada. El cribado de anticuerpo de bibliotecas de expresión de péptidos es muy conocido en la técnica. Las secuencias de péptidos expresadas pueden ser de 3 a 5000 o más aminoácidos de longitud, frecuentemente de 5-100 aminoácidos de longitud, y frecuentemente de aproximadamente 8 a 25 aminoácidos de longitud. Además de procedimientos sintéticos químicos directos para generar bibliotecas de péptidos, se han descrito varios procedimientos de ADN recombinante. Un tipo implica la expresión de una secuencia de péptidos sobre la superficie de un bacteriófago o célula. Cada bacteriófago o célula contiene la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de péptidos expresada particular. Tales procedimientos se describen en las publicaciones de patente PCT nº 91/17271, 91/18980, 91/19818 y 93/08278.

Otros sistemas para generar bibliotecas de péptidos tienen aspectos de tanto síntesis química *in vitro* como procedimientos recombinantes. Véanse las publicaciones de patente PCT nº 92/05258, 92/14843 y 96/19256. Véanse, por tanto, las patentes de EE.UU. nº 5.658.754; y 5.643.768. Las bibliotecas de expresión de péptidos, vector y kits de cribado están comercialmente disponibles de proveedores tales como Invitrogen (Carlsbad, CA), y Cambridge Antibody Technologies (Cambridgeshire, UK). Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, cedidas a Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, cedidas a Dyax, 5427908, 5580717, cedidas a Affymax; 5885793, cedidas a Cambridge Antibody Technologies; 5750373, cedidas a Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, cedidas a Xoma, Colligan, arriba; Ausubel, arriba; o Sambrook, arriba.

Los anticuerpos de la presente invención también pueden prepararse usando al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 que codifica ácido nucleico para proporcionar animales o mamíferos transgénicos tales como cabras, vacas, caballos, ovejas, conejos y similares, que producen tales anticuerpos en su leche. Tales animales pueden proporcionarse usando procedimientos conocidos. Véase, por ejemplo, pero no se limitan a, patentes de EE.UU. nº 5.827.690; 5.849.992; 4.873.316; 5.849.992; 5.994.616; 5.565.362; 5.304.489.

Los anticuerpos de la presente invención pueden prepararse adicionalmente usando al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 que codifica ácido nucleico para proporcionar plantas transgénicas y células vegetales cultivadas (por ejemplo, pero no se limitan a, tabaco y maíz) que producen tales anticuerpos, porciones especificadas o variantes en las partes de la planta o en células cultivadas de las mismas. Como ejemplo no limitante, hojas de tabaco transgénicas que expresan proteínas recombinantes se han usado satisfactoriamente para proporcionar grandes cantidades de proteínas recombinantes, por ejemplo, usando un promotor inducible. Véase, por ejemplo, Cramer y col., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 240:95-118 (1999) y referencias citadas en su interior. Por tanto, se ha usado maíz transgénico para expresar proteínas de mamífero a niveles de producción comercial, con actividades biológicas equivalentes a aquellas producidas en otros sistemas recombinantes o purificados de fuentes naturales. Véase, por ejemplo, Hood y col., Adv. Exp. Med. Biol. 464:127-147 (1999) y referencias citadas en su interior. También se han producido anticuerpos en grandes cantidades de semillas de plantas transgénicas que incluyen fragmentos de anticuerpos tales como anticuerpos monocatenarios (scFv), que incluyen semillas de tabaco y tubérculos de patata. Véase, por ejemplo, Conrad y col., Plant Mol. Biol. 38:101-109 (1998) y referencias citadas en su interior. Por tanto, anticuerpos de la presente invención también pueden producirse usando plantas transgénicas, según procedimientos conocidos. Véase, por tanto, por ejemplo, Fischer y col., Biotechnol. Appl. Biochem. 30:99-108 (Oct., 1999), Ma y col., Trends Biotechnol. 13:522-7 (1995); Ma y col., Plant Physiol. 109:341-6 (1995); Whitelam y col., Biochem. Soc. Trans. 22:940-944 (1994); y referencias citadas en su interior.

Los anticuerpos de la invención pueden unirse a IL-23p19 humana con un amplio intervalo de afinidades (K_D). En una realización preferida, al menos un mAb de la presente invención puede unirse opcionalmente a IL-23p19 humana con alta afinidad. Por ejemplo, un mAb humano u otro mAb puede unirse a IL-23p19 humana con una K_D igual a o inferior a aproximadamente 10^{-7} M tal como, pero no se limitan a, 0,1-9,9 (o cualquier intervalo o valor en su interior) $\times 10^{-7}$, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} , 10^{-14} , 10^{-15} o cualquier intervalo o valor en su interior, como se ha determinado por resonancia de plasmones superficiales o el procedimiento de KinExA, como se ha puesto en práctica por aquellos expertos en la materia. En una realización, los anticuerpos de la invención se unen a IL-23p19 con una K_D entre aproximadamente 4 y aproximadamente 4400 pM.

La afinidad o avidéz de un anticuerpo por un antígeno puede determinarse experimentalmente usando cualquier procedimiento adecuado (véase, por ejemplo, Berzofsky y col., "Antibody-Antigen Interactions", en Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984); Kubly, Janis Immunology, W. H. Freeman y Company: New York, NY (1992); y procedimientos descritos en el presente documento). La afinidad medida de una interacción anticuerpo-antígeno particular puede variar si se mide bajo diferentes condiciones (por ejemplo, concentración de sales, pH). Por tanto, las mediciones de afinidad y otros parámetros de unión a antígeno (por ejemplo, K_D , K_{as} , K_{dis}) se hacen preferentemente con disoluciones normalizadas de anticuerpo y antígeno, y un

tampón normalizado, tal como el tampón descrito en el presente documento.

Pueden realizarse ensayos competitivos con el anticuerpo de la presente invención con el fin de determinar qué proteínas, anticuerpos y otros antagonistas compiten para unirse a IL-23p19 con el anticuerpo de la presente invención y/o comparten la región del epítopo. Estos ensayos, como son fácilmente conocidos para aquellos expertos habituales en la materia, evalúan la competición entre antagonistas o ligandos por un número limitado de sitios de unión sobre una proteína, por ejemplo, p19. La proteína y/o anticuerpo se inmoviliza o insolubiliza antes o después de la competición y la muestra unida a la subunidad p19 se separa de la muestra no unida, por ejemplo, decantando (si la proteína/anticuerpo se pre-insolubilizó) o centrifugando (si la proteína/anticuerpo se precipitó después de la reacción competitiva). Por tanto, la unión competitiva puede determinarse por si la función se altera por la unión o carece de unión del anticuerpo a la proteína, por ejemplo, si la molécula de anticuerpo inhibe o potencia la actividad enzimática de, por ejemplo, una marca. Pueden usarse ELISA y otros ensayos funcionales, como es muy conocido en la técnica.

Ciertas realizaciones de los anticuerpos anti-IL-23p19 de la invención tienen las secuencias mostradas en las tablas de secuencia anteriores. Por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-23p19 de la invención tiene una de las secuencias de CDR1 de la cadena ligera de SEC ID N°: 46-51; una de las secuencias de CDR2 de la cadena ligera de SEC ID N°: 52-57; una de las secuencias de CDR3 de la cadena ligera de SEC ID N°: 58-79; una de las secuencias de CDR1 de la cadena pesada de SEC ID N°: 1-6; una de las secuencias de CDR2 de la cadena pesada de SEC ID N°: 7-39 y 146; y/o una de las secuencias de CDR3 de la cadena pesada de SEC ID N°: 40-45.

Moléculas de ácidos nucleicos

Usando la información proporcionada en el presente documento, por ejemplo, las secuencias de nucleótidos que codifican al menos el 70-100 % de los aminoácidos contiguos de al menos una de las regiones variables de la cadena ligera de los anticuerpos de la invención (por ejemplo, SEC ID N°: 136-138 y 142-144) y al menos una de las regiones variables de la cadena pesada de los anticuerpos de la invención (por ejemplo, SEC ID N°: 133-135 y 139-141), fragmentos especificados, variantes o secuencias consenso de las mismas, o un vector depositado que comprende al menos una de estas secuencias, una molécula de ácido nucleico de la presente invención que codifica al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 pueden obtenerse usando procedimientos descritos en el presente documento o como se conocen en la técnica.

Moléculas de ácidos nucleicos de la presente invención pueden estar en forma de ARN, tal como ARNm, ARNnh, ARNt o cualquier otra forma, o en forma de ADN, que incluye, pero no se limitan a, ADNc y ADN genómico obtenido clonando o producido sintéticamente, o cualquier combinaciones de los mismos. El ADN puede ser tricatenario, bicatenario o monocatenario, o cualquier combinación de los mismos. Cualquier porción de al menos una hebra del ADN o ARN puede ser la hebra codificante, también conocida como la hebra sentido, o puede ser la hebra antisentido, también denominada la hebra antisentido.

Moléculas de ácido nucleico aisladas de la presente invención pueden incluir moléculas de ácidos nucleicos que comprenden un marco de lectura abierto (ORF), opcionalmente con uno o más intrones, por ejemplo, pero no se limitan a, al menos una porción especificada de al menos una CDR, tal como CDR1, CDR2 y/o CDR3 de al menos una cadena ligera (SEC ID N°: 46-51, 52-57 ó 58-79) o al menos una cadena pesada (SEC ID N°: 1-6, 7-39 ó 40-45); moléculas de ácidos nucleicos que comprenden la secuencia codificante para un anticuerpo anti-IL-23p19 o región variable (por ejemplo, regiones variables de la cadena ligera de SEC ID N°: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 y 128-132 y regiones variables de la cadena pesada de SEC ID N°: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 y 147); y moléculas de ácidos nucleicos que comprenden una secuencia de nucleótidos sustancialmente diferente de aquellas descritas anteriormente pero que, debido a la degeneración del código genético, todavía codifican al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 como se describe en el presente documento y/o como se conoce en la técnica. Por supuesto, el código genético es muy conocido en la técnica. Por tanto, sería rutina para un experto en la materia generar tales variantes de ácido nucleico degenerado que codifican anticuerpos anti-IL-23p19 específicos de la presente invención. Véase, por ejemplo, Ausubel y col., arriba, y tales variantes de ácido nucleico están incluidas en la presente invención.

Como se indica en el presente documento, las moléculas de ácidos nucleicos de la presente invención que comprenden un ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti-IL-23p19 pueden incluir, pero no se limitan a, aquellas que codifican la secuencia de aminoácidos de un fragmento de anticuerpo, por sí mismo; la secuencia codificante para el anticuerpo entero o una parte del mismo; la secuencia codificante para un anticuerpo, fragmento o porción, además de secuencias adicionales tales como la secuencia codificante de al menos un conductor señal o péptido de fusión, con o sin las secuencias codificantes adicionales anteriormente mencionadas tales como al menos un intrón, junto con secuencias no codificantes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, secuencias de 5' y 3' no codificantes tales como las secuencias no traducidas transcritas que desempeñan una función en la transcripción, procesamiento de ARNm, que incluye corte y empalme y señales de poliadenilación (por ejemplo, unión a ribosomas y estabilidad de ARNm); una secuencia codificante adicional que codifica aminoácidos adicionales tales como aquellos que proporcionan funcionalidades adicionales. Por tanto, la secuencia que codifica un anticuerpo puede

fusionarse con una secuencia de marcador, tal como una secuencia que codifica un péptido que facilita la purificación del anticuerpo fusionado que comprende un fragmento de anticuerpo o porción.

Polinucleótidos que se hibridan selectivamente con un polinucleótido como se describe en el presente documento

La presente invención proporciona ácidos nucleicos aislados que se hibridan bajo condiciones de hibridación selectiva con un polinucleótido desvelado en el presente documento. Por tanto, los polinucleótidos de esta realización pueden usarse para aislar, detectar y/o cuantificar ácidos nucleicos que comprenden tales polinucleótidos. Por ejemplo, los polinucleótidos de la presente invención pueden usarse para identificar, aislar o amplificar clones de longitud parcial o completa en una biblioteca depositada. En algunas realizaciones, los polinucleótidos son secuencias genómicas o de ADNc aisladas, o de otro modo complementarias a, un ADNc de una biblioteca de ácido nucleico humano o de mamífero.

Preferentemente, la biblioteca de ADNc comprende al menos el 80 % de secuencias de longitud completa, preferentemente al menos el 85 % o el 90 % de secuencias de longitud completa, y más preferentemente al menos el 95 % de secuencias de longitud completa. Las bibliotecas de ADNc pueden normalizarse para aumentar la representación de secuencias raras. Condiciones de hibridación de rigurosidad baja o moderada se emplean normalmente, pero no exclusivamente, con secuencias que tienen una identidad de secuencias reducida con respecto a secuencias complementarias. Condiciones de rigurosidad moderada y alta pueden emplearse opcionalmente para secuencias de mayor identidad. Condiciones de baja rigurosidad permiten la hibridación selectiva de secuencias que tienen aproximadamente el 70 % de identidad de secuencias y pueden emplearse para identificar secuencias ortólogas o parálogas.

Opcionalmente, los polinucleótidos de la presente invención codificarán al menos una parte de un anticuerpo codificado por los polinucleótidos descritos en el presente documento. Los polinucleótidos de la presente invención engloban secuencias de ácidos nucleicos que pueden emplearse para la hibridación selectiva con un polinucleótido que codifica un anticuerpo de la presente invención. Véase, por ejemplo, Ausubel, arriba; Colligan, arriba.

Construcción de ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos aislados de la presente invención pueden prepararse usando (a) procedimientos recombinantes, (b) técnicas sintéticas, (c) técnicas de purificación, y/o (d) combinaciones de los mismos, como es muy conocido en la técnica.

Los ácidos nucleicos pueden comprender convenientemente secuencias, además de un polinucleótido de la presente invención. Por ejemplo, un sitio de múltiple clonación que comprende uno o más sitios de restricción de endonucleasa pueden insertarse en el ácido nucleico para ayudar en el aislamiento del polinucleótido. Por tanto, las secuencias traducibles pueden insertarse para ayudar en el aislamiento del polinucleótido traducido de la presente invención. Por ejemplo, una secuencia de marcador de hexa-histidina proporciona un medio conveniente para purificar las proteínas de la presente invención. El ácido nucleico de la presente invención, excluyendo la secuencia codificante, es opcionalmente un vector, adaptador o conector para la clonación y/o expresión de un polinucleótido de la presente invención.

Secuencias adicionales pueden añadirse a tales secuencias de clonación y/o expresión para optimizar su función en la clonación y/o expresión, para ayudar en el aislamiento del polinucleótido, o para mejorar la introducción del polinucleótido en una célula. El uso de vectores de clonación, vectores de expresión, adaptadores y conectores es muy conocido en la técnica. (véase, por ejemplo, Ausubel, arriba; o Sambrook, arriba)

Procedimientos recombinantes para construir ácidos nucleicos

Las composiciones de ácido nucleico aislado de la presente invención, tales como ARN, ADNc, ADN genómico, o cualquier combinación de los mismos, puede obtenerse de fuentes biológicas usando cualquier número de metodologías de clonación conocidas para aquellos expertos en la materia. En algunas realizaciones, sondas de oligonucleótidos que se hibridan selectivamente, bajo condiciones rigurosas, con los polinucleótidos de la presente invención se usan para identificar la secuencia deseada en una biblioteca de ADNc o ADN genómico. El aislamiento de ARN, y la construcción de bibliotecas de ADNc y genómicas, son muy conocidos para aquellos expertos en la materia (véase, por ejemplo, Ausubel, arriba; o Sambrook, arriba).

Selección de ácidos nucleicos y procedimientos de aislamiento

Una biblioteca de ADNc o genómica puede cribarse usando una sonda basada en la secuencia de un polinucleótido de la presente invención, tal como la desvelada en el presente documento. Pueden usarse sondas para hibridarse con secuencias de ADN genómico o ADNc para aislar genes homólogos en los mismos organismos u organismos diferentes. Aquellos expertos en la materia apreciarán que pueden emplearse diversos grados de

rigurosidad de hibridación en el ensayo; y tanto la hibridación como el medio de lavado pueden ser rigurosos. A medida que las condiciones para la hibridación se vuelven más rigurosas, debe haber un mayor grado de complementariedad entre la sonda y la diana para que se produzca la formación del dúplex. El grado de rigurosidad puede controlarse por uno o más de temperatura, fuerza iónica, pH y la presencia de un disolvente parcialmente desnaturalizante, tal como formamida. Por ejemplo, la rigurosidad de hibridación se varía convenientemente cambiando la polaridad de la disolución del reactivo mediante, por ejemplo, manipulación de la concentración de formamida dentro del intervalo del 0 % al 50 %. El grado de complementariedad (identidad de secuencias) requerido para la unión detectable variará según la rigurosidad del medio de hibridación y/o lavado. El grado de complementariedad será óptimamente el 100 %, o el 70-100 %, o cualquier intervalo o valor en su interior. Sin embargo, debe entenderse que variaciones de secuencias menores en las sondas y cebadores pueden compensarse reduciendo la rigurosidad del medio de hibridación y/o de lavado.

Los procedimientos de amplificación de ARN o ADN son muy conocidos en la técnica y pueden usarse según la presente invención sin excesiva experimentación, basándose en la enseñanza y orientación presentada en el presente documento.

Los procedimientos conocidos de amplificación de ADN o ARN incluyen, pero no se limitan a, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y procedimientos de amplificación relacionados (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 4.683.195, 4.683.202, 4.800.159, 4.965.188, a Mullis y col.; 4.795.699 y 4.921.794 a Tabor y col.; 5.142.033 a Innis; 5.122.464 a Wilson y col.; 5.091.310 a Innis; 5.066.584 a Gillensten y col.; 4.889.818 a Gelfand y col.; 4.994.370 a Silver y col.; 4.766.067 a Biswas; 4.656.134 a Ringold) y amplificación mediada por ARN que usa ARN antisentido para la secuencia diana como molde para la síntesis de ADN bicatenario (patente de EE.UU. n.º 5.130.238 a Malek y col., con la marca registrada NASBA) (véase, por ejemplo, Ausubel, arriba; o Sambrook, arriba).

Por ejemplo, la tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede usarse para amplificar las secuencias de polinucleótidos de la presente invención y genes relacionados directamente a partir de bibliotecas de ADN genómico o ADNc. La PCR y otros procedimientos de amplificación *in vitro* también puede ser útiles, por ejemplo, para clonar secuencias de ácidos nucleicos que codifican proteínas que van a expresarse, para preparar ácidos nucleicos para usar como sondas para detectar la presencia del ARNm deseado en muestras, para la secuenciación de ácidos nucleicos, o para otros fines. Ejemplos de técnicas suficientes para dirigir a expertos por los procedimientos de amplificación *in vitro* se encuentran en Berger, arriba, Sambrook, arriba, y Ausubel, arriba, además de Mullis y col., patente de EE.UU. n.º 4.683.202 (1987); y Innis y col., PCR Protocols A Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, CA (1990). En la técnica se conocen kits comercialmente disponibles para amplificación por PCR genómica. Véase, por ejemplo, kit de PCR Advantage-GC Genomic (Clontech). Adicionalmente, por ejemplo, la proteína del gen 32 T4 (Boehringer Mannheim) puede usarse para mejorar el rendimiento de productos de PCR largos.

Procedimientos sintéticos para construir ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos aislados de la presente invención también pueden prepararse por síntesis química directa mediante procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, Ausubel y col., arriba). La síntesis química generalmente produce un oligonucleótido monocatenario, que puede convertirse en ADN bicatenario por hibridación con una secuencia complementaria, o por polimerización con una ADN polimerasa usando la hebra individual como molde. Un experto en la materia reconocerá que, aunque la síntesis química de ADN puede limitarse a secuencias de aproximadamente 100 o más bases, secuencias más largas pueden obtenerse por la ligación de secuencias más cortas.

Casetes de expresión recombinantes

La presente invención proporciona además casetes de expresión recombinantes que comprenden un ácido nucleico de la presente invención. Una secuencia de ácidos nucleicos de la presente invención, por ejemplo, un ADNc o una secuencia genómica que codifica un anticuerpo de la presente invención, puede usarse para construir un casete de expresión recombinante que puede introducirse en al menos una célula huésped deseada. Un casete de expresión recombinante comprenderá normalmente un polinucleótido de la presente invención operativamente ligado a secuencias reguladoras de la iniciación de la transcripción que dirigirán la transcripción del polinucleótido en la célula huésped prevista. Pueden emplearse promotores tanto heterólogos como no heterólogos (es decir, endógenos) para dirigir la expresión de los ácidos nucleicos de la presente invención.

En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos aislados que sirven de promotor, potenciador, u otros elementos, pueden introducirse en la posición apropiada (en la dirección 5', en la dirección 3' o en el intrón) de una forma no heteróloga de un polinucleótido de la presente invención de manera que regulen por incremento o por disminución la expresión de un polinucleótido de la presente invención. Por ejemplo, promotores endógenos pueden alterarse *in vivo* o *in vitro* por mutación, delección y/o sustitución.

Vectores y células huésped

La presente invención también se refiere a vectores que incluyen moléculas de ácido nucleico aisladas de la presente invención, células huésped que son genéticamente manipuladas con los vectores recombinantes, y la producción de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 por técnicas recombinantes, como es muy conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Sambrook y col., arriba; Ausubel y col., arriba.

Los polinucleótidos pueden unirse opcionalmente a un vector que contiene un marcador de selección para la propagación en un huésped. Generalmente, un vector de plásmido se introduce en un precipitado, tal como un precipitado de fosfato de calcio, o en un complejo con un lípido cargado. Si el vector es un virus, puede encapsidarse *in vitro* usando una línea celular de encapsidación apropiada y luego transducirse en células huésped.

El inserto de ADN debe ligarse operativamente a un promotor apropiado. Las construcciones de expresión contendrán adicionalmente sitios para la iniciación de la transcripción, terminación y, en la región transcrita, un sitio de unión a ribosoma para la traducción. La porción codificante de los transcritos maduros expresados por las construcciones incluirán preferentemente un codón de iniciación de la traducción al principio y un codón de terminación (por ejemplo, UAA, UGA o UAG) apropiadamente posicionado al final del ARNm que va a traducirse, siendo UAA y UAG preferidos para la expresión de células eucariotas o de mamífero.

Los vectores de expresión incluirán preferentemente, pero opcionalmente, al menos un marcador de selección. Tales marcadores incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, resistencia a metrotrexato (MTX), dihidrofolato reductasa (DHFR, patentes de EE.UU. nº 4.399.216; 4.634.665; 4.656.134; 4.956.288; 5.149.636; 5.179.017, ampicilina, neomicina (G418), ácido micofenólico o glutamina sintetasa (GS, patentes de EE.UU. nº 5.122.464; 5.770.359; 5.827.739) para cultivo celular eucariota, y genes de resistencia a tetraciclina o ampicilina para cultivar en *E. coli* y otras bacterias o procariontes. Medios de cultivos y condiciones apropiada para las células huésped anteriormente descritas se conocen en la técnica. Vectores adecuados serán rápidamente evidentes para el experto. La introducción de una construcción de vector en una célula huésped puede efectuarse por transfección con fosfato de calcio, transfección mediada por DEAE-dextrano, transfección mediada por lípidos catiónicos, electroporación, transducción, infección u otros procedimientos conocidos. Tales procedimientos se describen en la materia, tales como Sambrook, arriba, Capítulos 1-4 y 16-18; Ausubel, arriba, Capítulos 1, 9, 13, 15, 16.

Al menos un anticuerpo de la presente invención puede expresarse en una forma modificada, tal como una proteína de fusión, y puede incluir no sólo señales de secreción, sino también regiones funcionales heterólogas adicionales. Por ejemplo, una región de aminoácidos adicionales, particularmente aminoácidos cargados, puede añadirse al extremo N de un anticuerpo para mejorar la estabilidad y persistencia en la célula huésped, durante la purificación, o durante la posterior manipulación y almacenamiento. Por tanto, los restos de péptido pueden añadirse a un anticuerpo de la presente invención para facilitar la purificación. Tales regiones pueden eliminarse antes de la preparación final de un anticuerpo o al menos un fragmento del mismo. Tales procedimientos se describen en muchos manuales de laboratorio estándar tales como Sambrook, arriba, Capítulos 17,29-17,42 y 18,1-18,74; Ausubel, arriba, Capítulos 16, 17 y 18.

Aquellos expertos habituales en la materia son conocedores de los numerosos sistemas de expresión disponibles para la expresión de un ácido nucleico que codifica una proteína de la presente invención. Alternativamente, los ácidos nucleicos de la presente invención pueden expresarse en una célula huésped por encendido (por manipulación) en una célula huésped que contiene ADN endógeno que codifica un anticuerpo de la presente invención. Tales procedimientos son muy conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describen en las patentes de EE.UU. nº 5.580.734, 5.641.670, 5.733.746 y 5.733.761.

Ilustrativo de cultivos celulares útiles para la producción de los anticuerpos, porciones especificadas o variantes de los mismos son células de mamífero. Los sistemas de células de mamífero frecuentemente estarán en forma de monocapas de células, aunque también pueden usarse suspensiones o biorreactores de células de mamífero. Varias líneas de células huésped adecuadas que pueden expresar proteínas glicosiladas intactas se han desarrollado en la materia, e incluyen las líneas celulares COS-1 (por ejemplo, ATCC CRL 1650), COS-7 (por ejemplo, ATCC CRL-1651), HEK293, BHK21 (por ejemplo, ATCC CRL-10), CHO (por ejemplo, ATCC CRL 1610) y BSC-1 (por ejemplo, ATCC CRL-26), células Cos-7, células CHO, células hep G2, P3X63Ag8.653, células SP2/0-Ag14.293, células HeLa y similares, que están fácilmente disponibles de, por ejemplo, la Colección americana de cultivos tipo, Manassas, Va (www.atcc.org). Células huésped preferidas incluyen células de origen linfóide, tales como células de mieloma y de linfoma. Células huésped particularmente preferidas son células P3X63Ag8.653 (número de acceso de ATCC CRL-1580) y células SP2/0-Ag14 (número de acceso de ATCC CRL-1851). En una realización particularmente preferida, la célula recombinante es una célula P3X63Ab8.653 o SP2/0-Ag14.

Vectores de expresión para estas células pueden incluir una o más de las siguientes secuencias de control de la expresión tal como, pero no se limitan a, un origen de replicación; un promotor (por ejemplo, promotores de SV40 tempranos o tardíos, el promotor del CMV (patentes de EE.UU. nº 5.168.062; 5.385.839), un promotor de HSV tk, un promotor de pgk (fosfoglicerato cinasa), un promotor de EF-1 alfa (patente de EE.UU. nº 5.266.491), al menos un promotor de inmunoglobulina humana; un potenciador, y/o sitios de información del procesamiento tales como

sitios de unión a ribosoma, sitios de corte y empalme de ARN, sitios de poliadenilación (por ejemplo, un sitio de adición de poli A del Ag T grande del SV40) y secuencias terminadoras de la transcripción. Véase, por ejemplo, Ausubel y col., arriba; Sambrook y col., arriba. Otras células útiles para la producción de ácidos nucleicos o proteínas de la presente invención son conocidas y/o están disponibles, por ejemplo, del Catálogo de líneas celulares e hibridomas de la Colección americana de cultivos tipo (www.atcc.org), u otras fuentes conocidas o comerciales.

Cuando se emplean células huésped eucariotas, las secuencias terminadoras de la poliadenilación o transcripción se incorporan normalmente en el vector. Un ejemplo de una secuencia terminadora es la secuencia de poliadenilación del gen de la hormona de crecimiento bovina. También pueden incluirse secuencias para el corte y empalme preciso del transcrito. Un ejemplo de una secuencia de corte y empalme es el intrón VP1 de SV40 (Sprague y col., *J. Virol.* 45:773-781 (1983)). Adicionalmente, secuencias de genes para controlar la replicación en la célula huésped pueden incorporarse en el vector, como se conoce en la técnica.

Purificación de un anticuerpo

Un anticuerpo anti-IL-23p19 puede recuperarse y purificarse a partir de cultivos celulares recombinantes por procedimientos muy conocidos que incluyen, pero no se limitan a, purificación en proteína A, precipitación con sulfato de amonio o etanol, extracción con ácido, cromatografía de intercambio aniónico o catiónico, cromatografía en fosfocelulosa, cromatografía de interacción hidrófoba, cromatografía de afinidad, cromatografía en hidroxilapatita y cromatografía en lectina. También puede emplearse cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC") para la purificación. Véase, por ejemplo, Colligan, *Current Protocols in Immunology*, o *Current Protocols in Protein Science*, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), por ejemplo, Capítulos 1, 4, 6, 8, 9, 10.

Los anticuerpos de la presente invención incluyen productos naturalmente purificados, productos de procedimientos de síntesis química y productos producidos por técnicas recombinantes de un huésped eucariota que incluyen, por ejemplo, células de levadura, de plantas superiores, de insecto y de mamífero. Dependiendo del huésped empleado en un procedimiento de producción recombinante, el anticuerpo de la presente invención puede glicosilarse o puede no glicosilarse, prefiriéndose glicosilado. Tales procedimientos se describen en muchos manuales de laboratorio estándar tales como Sambrook, arriba, Secciones 17.37-17.42; Ausubel, arriba, Capítulos 10, 12, 13, 16, 18 y 20, Colligan, *Protein Science*, arriba, Capítulos 12-14.

Anticuerpos anti-IL-23p19

Un anticuerpo anti-IL-23p19 descrito en el presente documento incluye cualquier molécula que contiene proteína o péptido que comprende al menos una parte de una molécula de inmunoglobulina tal como, pero no se limita a, al menos una porción de unión a ligando (LBP) tal como, pero no se limita a, una región determinante de la complementariedad (CDR) de una cadena pesada o ligera o una porción de unión a ligando de la misma, una región variable de la cadena pesada o la cadena ligera, una región estructural (por ejemplo, FR1, FR2, FR3, FR4 o fragmento de las mismas, que adicionalmente comprende opcionalmente al menos una sustitución, inserción o delección), una región constante de la cadena pesada o la cadena ligera (por ejemplo, que comprende al menos una CH1, bisagra1, bisagra2, bisagra3, bisagra4, CH2, o CH3 o fragmento de las mismas, que adicionalmente comprenden opcionalmente al menos una sustitución, inserción o delección), o cualquier porción de las mismas, que pueden incorporarse en un anticuerpo de la presente invención. Un anticuerpo de la invención puede incluir o derivarse de cualquier mamífero tal como, pero no se limita a, un ser humano, un ratón, un conejo, una rata, un roedor, un primate, o cualquier combinación de los mismos, y similares.

Los anticuerpos aislados desvelados en el presente documento comprenden las secuencias de aminoácidos de anticuerpos desveladas en el presente documento codificadas por cualquier polinucleótido adecuado, o cualquier anticuerpo aislado o preparado. Preferentemente, el anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno se une a IL-23p19 humana y así neutraliza parcialmente o sustancialmente al menos una actividad biológica de la proteína. Un anticuerpo, o porción especificada o variante del mismo, que neutraliza parcialmente o preferentemente sustancialmente al menos una actividad biológica de al menos una proteína IL-23 o fragmento puede unirse a la proteína o fragmento y así inhibir actividades mediadas por la unión de IL-23 al receptor de IL-23 o mediante otros mecanismos dependientes o mediados por IL-23. Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo neutralizante" se refiere a un anticuerpo que puede inhibir una actividad dependiente de IL-23 aproximadamente el 20-120 %, preferentemente al menos aproximadamente el 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 % o más dependiendo del ensayo. La capacidad de un anticuerpo anti-IL-23p19 para inhibir una actividad dependiente de IL-23 se evalúa preferentemente por al menos una proteína IL-23 adecuada o ensayo de receptor, como se describe en el presente documento y/o como se conoce en la técnica. Un anticuerpo humano de la invención puede ser de cualquier clase (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, etc.) o isotipo y puede comprender una cadena ligera kappa o lambda. En una realización, el anticuerpo humano comprende una cadena pesada de IgG o fragmento definido, por ejemplo, al menos uno de los isotipos, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 (por ejemplo, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ o $\gamma 4$). Anticuerpos de este tipo pueden prepararse empleando un ratón transgénico u otro mamífero no humano transgénico que comprende al menos un transgén de la cadena ligera humana (por ejemplo, IgG, IgA, y IgM) como se describe en el presente documento y/o como se conoce en la técnica. En otra realización,

el anticuerpo anti-IL-23p19 humana comprende una cadena pesada de IgG1 y una cadena ligera de IgG1.

Al menos un anticuerpo desvelado en el presente documento se une a al menos un epítoto especificado específico para al menos una proteína IL-23p19, subunidad, fragmento, porción o cualquier combinación de los mismos. El al menos un epítoto puede comprender al menos una región de unión a anticuerpo que comprende al menos una porción de la proteína, epítoto que comprende preferentemente al menos una porción extracelular, soluble, hidrófila, externa o citoplásmica de la proteína. El al menos un epítoto especificado puede comprender cualquier combinación de al menos una secuencia de aminoácidos de al menos 1-3 aminoácidos para la porción entera especificada de aminoácidos contiguos de los residuos de aminoácidos 93-105 de SEC ID N°: 145 (que contiene la secuencia señal de 19 aminoácidos inicial para la subunidad de proteína p19) (o residuos de aminoácidos 74-86 de la secuencia p19 sin inclusión de la secuencia señal), por ejemplo, residuos de aminoácidos 93, 93-94, 93-95, 93-96, 97-99, 100-102 de SEC ID N°: 145, etc., que incluyen cualquier porción o combinaciones de estas secuencias.

Generalmente, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la presente invención comprenderá una región de unión a antígeno que comprende al menos una región determinante de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) o variante de al menos una región variable de la cadena pesada y al menos una región determinante de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) o variante de al menos una región variable de la cadena ligera. Opcionalmente, las secuencias de CDR pueden derivarse de secuencias de la línea germinal humana o corresponderse estrechamente con las secuencias de la línea germinal. Por ejemplo, pueden usarse las CDR de una biblioteca sintética derivada de las CDR de ratón originales. Como ejemplo no limitante, el anticuerpo o porción de unión a antígeno o variante puede comprender al menos una de la CDR3 de la cadena pesada, por ejemplo, seleccionada de SEC ID N°: 1-6, 7-39 y 146, o 40-45, y/o una CDR3 de la cadena ligera, por ejemplo, seleccionada de SEC ID N°: SEC ID N°: 46-51, 52-57 ó 58-79. En una realización particular, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno puede tener una región de unión a antígeno que comprende al menos una parte de al menos una CDR de la cadena pesada (es decir, CDR1, CDR2 y/o CDR3) (por ejemplo, las desveladas en el presente documento). En otra realización particular, el anticuerpo o porción de unión a antígeno o variante puede tener una región de unión a antígeno que comprende al menos una parte de al menos una CDR de la cadena ligera (es decir, CDR1, CDR2 y/o CDR3) (por ejemplo, las desveladas en el presente documento).

En una realización preferida, las tres CDR de la cadena pesada y las tres CDR de la cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno pueden prepararse uniendo químicamente juntas las diversas porciones (por ejemplo, CDR, región estructural) del anticuerpo usando técnicas convencionales, preparando y expresando una (es decir, una o más) moléculas de ácido nucleico que codifican el anticuerpo usando técnicas convencionales de tecnología de ADN recombinante o usando cualquier otro procedimiento adecuado.

El anticuerpo anti-IL-23p19 puede comprender al menos una de una región variable de la cadena pesada o ligera que tiene una secuencia de aminoácidos definida. Por ejemplo, en una realización preferida, el anticuerpo anti-IL-23p19 comprende al menos una de al menos una región variable de la cadena pesada opcionalmente seleccionada de SEC ID N°: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 y 147 y/o al menos una región variable de la cadena ligera opcionalmente seleccionada de SEC ID N°: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 y 128-132. Anticuerpos que se unen a IL-23p19 humana y que comprenden una región variable de la cadena pesada o ligera definida pueden prepararse usando procedimientos adecuados. El anticuerpo, porción especificada o variante puede expresarse usando el ácido nucleico codificante o porción del mismo en una célula huésped adecuada.

Códigos de aminoácidos

Los aminoácidos que constituyen los anticuerpos anti-IL-23p19 de la presente invención se abrevian frecuentemente. Las designaciones de aminoácidos pueden indicarse designando el aminoácido por su código de una sola letra, su código de tres letras, nombre o codón (codones) de tres nucleótidos como es muy entendido en la materia (véase Alberts, B. y col., *Molecular Biology of The Cell*, tercera ed., Garland Publishing, Inc., Nueva York, 1994). Un anticuerpo anti-IL-23p19 de la presente invención puede incluir una o más sustituciones de aminoácidos, deleciones o adiciones, tanto de mutaciones naturales como manipulación humana, como se ha especificado en el presente documento. Los aminoácidos en un anticuerpo anti-IL-23p19 de la presente invención que son esenciales para la función pueden identificarse mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como mutagénesis dirigida a sitio o mutagénesis de cribado con alanina (por ejemplo, Ausubel, arriba, Capítulos 8, 15; Cunningham y Pociellos, *Science* 244:1081-1085 (1989)). El último procedimiento introduce mutaciones de una sola alanina en cada residuo en la molécula. Entonces, las moléculas mutantes resultantes se prueban para actividad biológica tal como, pero no se limitan a, al menos una actividad neutralizante de IL-23. Sitios que son críticos para la unión a anticuerpo también pueden identificarse por análisis estructural, tal como cristalización, resonancia magnética nuclear o marcado por fotoafinidad (Smith y col., *J. Mol. Biol.* 224:899-904 (1992) y de Vos y col., *Science* 255:306-312 (1992)).

Los anticuerpos anti-IL-23p19 desvelados en el presente documento pueden incluir, pero no se limitan a, al menos una porción, secuencia o combinación seleccionada de 5 a todos los aminoácidos contiguos de las

secuencias de la región variable de SEC ID N°: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 y 128-132 y SEC ID N°: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 y 147.

Variantes no limitantes que pueden potenciar o mantener al menos una de las actividades enumeradas incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los polipéptidos anteriores, que comprende además al menos una mutación correspondiente a al menos una sustitución en los residuos variados entre las secuencias de aminoácidos de variante desveladas.

Un anticuerpo anti-IL-23p19 puede comprender adicionalmente opcionalmente un polipéptido con una secuencia de aminoácidos que varía de las secuencias desveladas en el presente documento (por ejemplo, una o más sustituciones conservativas de las secuencias proporcionadas en el presente documento). Por tanto, más específicamente, en el presente documento se divulgan variantes de la secuencia de aminoácidos de una región variable de la cadena ligera de SEC ID N°: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 y 128-132 o la secuencia de aminoácidos de una región variable de la cadena pesada de SEC ID N°: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 y 147.

Como apreciarán aquellos expertos, la presente invención incluye al menos un anticuerpo biológicamente activo de la presente invención. Anticuerpos biológicamente activos tienen una actividad específica de al menos el 20 %, 30 %, o el 40 %, y, preferentemente al menos el 50 %, 60 % o el 70 %, y, lo más preferentemente al menos el 80 %, 90 % o el 95 %-1000 % o más de la del anticuerpo nativo (no sintético), endógeno o relacionado y conocido. Procedimientos de ensayo y cuantificación de medidas de actividad enzimática y especificidad por sustrato son muy conocidos para aquellos expertos en la materia.

En otro aspecto, la invención se refiere a anticuerpos humanos y fragmentos de unión a antígeno, como se describe en el presente documento, que se modifican por la unión covalente de un resto orgánico. Tal modificación puede producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno con propiedades farmacocinéticas mejoradas (por ejemplo, semivida en suero *in vivo* elevada). El resto orgánico puede ser un grupo polimérico hidrófilo lineal o ramificado, grupo de ácido graso, o grupo éster de ácido graso. En realizaciones particulares, el grupo polimérico hidrófilo puede tener un peso molecular de aproximadamente 800 a aproximadamente 120.000 Dalton y puede ser un polialcanoglicol (por ejemplo, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG)), polímero de hidrato de carbono, polímero de aminoácido o polivinilpirrolidona, y el ácido graso o grupo éster de ácido graso puede comprender de aproximadamente ocho a aproximadamente cuarenta átomos de carbono.

Los anticuerpos modificados y fragmentos de unión a antígeno de la invención pueden comprender uno o más restos orgánicos que están covalentemente unidos, directamente o indirectamente, al anticuerpo. Cada resto orgánico que está unido a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención puede ser independientemente un grupo polimérico hidrófilo, un grupo ácido graso o un grupo éster de ácido graso. Como se usa en el presente documento, el término "ácido graso" engloba ácidos monocarboxílicos y ácidos dicarboxílicos. Un "grupo polimérico hidrófilo", como el término se usa en el presente documento, se refiere a un polímero orgánico que es más soluble en agua que en octano. Por ejemplo, la polilisina es más soluble en agua que en octano. Por tanto, un anticuerpo modificado por la unión covalente de polilisina está englobado por la invención. Polímeros hidrófilos adecuados para modificar anticuerpos de la invención pueden ser lineales o ramificados e incluyen, por ejemplo, polialcanoglicoles (por ejemplo, PEG, monometoxi-polietilenglicol (mPEG), PPG), hidratos de carbono (por ejemplo, dextrano, celulosa, oligosacáridos, polisacáridos), polímeros de aminoácidos hidrófilos (por ejemplo, polilisina, poliarginina, poliaspartato y similares), poli(óxidos de alcano) (por ejemplo, poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno) y similares) y polivinilpirrolidona. Preferentemente, el polímero hidrófilo que modifica el anticuerpo de la invención tiene un peso molecular de aproximadamente 800 a aproximadamente 150.000 Dalton como entidad molecular separada. Por ejemplo, puede usarse PEG₅₀₀₀ y PEG_{20.000}, en el que el subíndice es el peso molecular promedio del polímero en Dalton. El grupo polimérico hidrófilo puede estar sustituido con uno a aproximadamente seis grupos alquilo, ácido graso o éster de ácido graso. Polímeros hidrófilos que están sustituidos con un grupo ácido graso o éster de ácido graso pueden prepararse empleando procedimientos adecuados. Por ejemplo, un polímero que comprende un grupo amina puede acoplarse a un carboxilato del ácido graso o éster de ácido graso, y un carboxilato activado (por ejemplo, activado con N, N-carbonildiimidazol) sobre un ácido graso o éster de ácido graso puede acoplarse a un grupo hidroxilo sobre un polímero.

Ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos adecuados para modificar anticuerpos de la invención pueden estar saturados o pueden contener una o más unidades de insaturación. Ácidos grasos que son adecuados para modificar anticuerpos de la invención incluyen, por ejemplo, n-dodecanoato (C₁₂, laurato), n-tetradecanoato (C₁₄, miristato), n-octadecanoato (C₁₈, estearato), n-eicosanoato (C₂₀, araquidato), n-docosanoato (C₂₂, behenato), n-triacontanoato (C₃₀), n-tetracontanoato (C₄₀), *cis*-Δ⁹-octadecanoato (C₁₈, oleato), todos los *cis*-Δ^{5,8,11,14}-eicosatetraenoato (C₂₀, araquidonato), ácido octanodioico, ácido tetradecanodioico, ácido octadecanodioico, ácido docosanodioico y similares. Ésteres de ácidos grasos adecuados incluyen monoésteres de ácidos dicarboxílicos que comprenden un grupo alquilo inferior lineal o ramificado. El grupo alquilo inferior puede comprender de uno a aproximadamente doce, preferentemente uno a aproximadamente seis, átomos de carbono.

Los anticuerpos humanos modificados y fragmentos de unión a antígeno pueden prepararse usando procedimientos adecuados, tales como mediante reacción con uno o más agentes de modificación. Un "agente de modificación", como el término se usa en el presente documento, se refiere a un grupo orgánico adecuado (por ejemplo, polímero hidrófilo, un ácido graso, un éster de ácido graso) que comprende un grupo activante. Un "grupo activante" es un resto químico o grupo funcional que puede reaccionar, bajo condiciones apropiadas, con un segundo grupo químico, formando así un enlace covalente entre el agente de modificación y el segundo grupo químico. Por ejemplo, grupos activantes reactivos con amina incluyen grupos electrófilos tales como tosilato, mesilato, halo (cloro, bromo, flúor, yodo), ésteres de N-hidroxisuccinimidilo (NHS) y similares. Grupos activantes que pueden reaccionar con tioles incluyen, por ejemplo, maleimida, yodoacetilo, acrilolilo, disulfuros de piridilo, ácido 5-tiol-2-nitrobenzoico-tiol (TNB-tiol), y similares. Un grupo funcional aldehído puede acoplarse a moléculas que contienen amina o hidrazida, y un grupo azida puede reaccionar con un grupo fosforoso trivalente para formar enlaces fosforamido o fosforimida. Procedimientos adecuados para introducir grupos activantes en moléculas se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996)). Un grupo activante puede unirse directamente al grupo orgánico (por ejemplo, polímero hidrófilo, ácido graso, éster de ácido graso), o mediante un resto de conector, por ejemplo, un grupo C₁-C₁₂ divalente en el que uno o más átomos de carbono pueden sustituirse con un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Restos de conector adecuados incluyen, por ejemplo, tetraetilenglicol, -(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₆-NH-, (CH₂)₂-NH- y -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH-NH-. Agentes de modificación que comprenden un resto de conector pueden producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar una mono-Boc-alquildiamina (por ejemplo, mono-Boc-etilendiamina, mono-Boc-diaminohexano) con un ácido graso en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) para formar un enlace amida entre la amina libre y el carboxilato de ácido graso. El grupo protector de Boc puede eliminarse del producto mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) para exponer una amina primaria que puede acoplarse a otro carboxilato, como se describe, o puede hacerse reaccionar con anhídrido maleico y el producto resultante ciclarse para producir un derivado de maleimido activado del ácido graso (véase, por ejemplo, Thompson y col., documento WO 92/16221).

Los anticuerpos modificados de la invención pueden producirse haciendo reaccionar un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno con un agente de modificación. Por ejemplo, los restos orgánicos pueden unirse al anticuerpo en un modo no específico para sitio empleando un agente de modificación reactivo con amina, por ejemplo, un éster de NHS de PEG. También pueden prepararse anticuerpos humanos modificados o fragmentos de unión a antígeno reduciendo enlaces disulfuro (por ejemplo, enlaces disulfuro entre cadenas) de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno. El anticuerpo reducido o fragmento de unión a antígeno puede entonces hacerse reaccionar con un agente de modificación reactivo con tiol para producir el anticuerpo modificado de la invención. Anticuerpos humanos modificados y fragmentos de unión a antígeno que comprenden un resto orgánico que está unido a sitios específicos de un anticuerpo de la presente invención pueden prepararse usando procedimientos adecuados, tales como proteólisis inversa (Fisch y col., *Bioconjugate Chem.*, 3:147-153 (1992); Werlen y col., *Bioconjugate Chem.*, 5:411-417 (1994); Kumaran y col., *Protein Sci.* 6(10):2233-2241 (1997); Itoh y col., *Bioorg. Chem.*, 24(1): 59-68 (1996); Capellas y col., *Biotechnol. Bioeng.*, 56(4):456-463 (1997)), y los procedimientos descritos en Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996).

Anticuerpos antiidiotípicos para composiciones de anticuerpos anti-IL-23p19

Además de anticuerpos anti-IL-23p19 monoclonales, también se desvela un anticuerpo antiidiotípico (anti-Id) específico para tales anticuerpos de la invención. Un anticuerpo anti-Id es un anticuerpo que reconoce determinantes únicos generalmente asociados a la región de unión al antígeno de otro anticuerpo. El anti-Id puede prepararse inmunizando un animal de la misma especie y tipo genético (por ejemplo, cepa de ratón) que la fuente del anticuerpo Id con el anticuerpo o una región que contiene CDR del mismo. El animal inmunizado reconocerá y responderá a los determinantes idiotípicos del anticuerpo inmunizante y producirá un anticuerpo anti-Id. El anticuerpo anti-Id también puede usarse como "inmunógeno" para inducir una respuesta inmunitaria en otro animal más, produciendo un llamado anticuerpo anti-anti-Id.

También se desvela al menos una composición de anticuerpos anti-IL-23p19 que comprende al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis o más anticuerpos anti-IL-23p19 de la misma, como se describe en el presente documento y/o como se conoce en la técnica que se proporcionan en una composición que no se produce naturalmente, mezcla o forma. Tales composiciones comprenden composiciones que no se producen naturalmente que comprenden al menos una o dos variantes de longitud completa, delecionadas en el extremo C y/o N, dominios, fragmentos, o variantes especificadas, de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo anti-IL-23p19 seleccionada del grupo que consiste en 70-100 % de los aminoácidos contiguos de SEC ID N°: 1-132, 146 y 147, o fragmentos especificados, dominios o variantes de los mismos. Composiciones de anticuerpos anti-IL-23p19 preferidas incluyen al menos uno o dos fragmentos de longitud completa, dominios o variantes de al menos una CDR o porciones que contienen LBP de la secuencia de anticuerpos anti-IL-23p19 descrita en el presente documento, por ejemplo, 70-100 % de SEC ID N°: 1-132, 146 y 147, o fragmentos especificados, dominios o variantes de los mismos. Composiciones adicionalmente preferidas comprenden, por ejemplo, 40-99 % de al menos uno de 70-100 % de SEC ID N°: 1-132, 146 y 147, o fragmentos especificados, dominios o variantes de los mismos. Tales porcentajes de composición son en peso, volumen,

concentración, molaridad o molalidad como líquido o disoluciones secas, mezclas, suspensión, emulsiones, partículas, polvo, o coloides, como se conoce en la técnica o como se describe en el presente documento.

Composiciones de anticuerpo que comprenden otros principios terapéuticamente activos

Las composiciones de anticuerpo de la invención pueden comprender opcionalmente además una cantidad eficaz de al menos un compuesto o proteína seleccionada de al menos uno de un fármaco antiinfeccioso, un fármaco para el aparato cardiovascular (CV), un fármaco para el sistema nervioso central (CNS), un fármaco para el sistema nervioso autónomo (SNA), un fármaco para las vías respiratorias, un fármaco para el tracto gastrointestinal (GI), un fármaco hormonal, un fármaco para el equilibrio en fluidos o electrolitos, un fármaco hematológico, un antineoplásico, un fármaco para inmunomodulación, un fármaco oftálmico,ótico o nasal, un fármaco tópico, un fármaco nutricional o similares. Tales fármacos son muy conocidos en la técnica, que incluyen formulaciones, indicaciones, dosificación y administración para cada uno presentado en el presente documento (véase, por ejemplo, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21ª edición, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells y col., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT).

El fármaco antiinfeccioso puede ser al menos uno seleccionado de amebicidas o al menos uno de antiprotozoicos, antihelmínticos, antifúngicos, antipalúdicos, antituberculóticos o al menos uno de antilepróticos, aminoglucósidos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfonamidas, fluoroquinolonas, antivirales, antiinfecciosos macrólidos, y diversos antiinfecciosos. El fármaco CV puede ser al menos uno seleccionado de inotrópicos, antiarrítmicos, antianginosos, antihipertensores, antilipémicos, y diversos fármacos cardiovasculares. El fármaco del SNC puede ser al menos uno seleccionado de analgésicos no narcóticos o al menos uno seleccionado de antipiréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, narcóticos o al menos un analgésico opiode, hipnóticos sedantes, anticonvulsivos, antidepresores, fármacos ansiolíticos, antipsicóticos, estimulantes del sistema nervioso central, antiparkinsonianos y diversos fármacos del sistema nervioso central. El fármaco ANS puede ser al menos uno seleccionado de colinérgicos (parasimpatomiméticos), anticolinérgicos, adrenérgicos (simpatomiméticos), bloqueantes adrenérgicos (simpatolíticos), relajantes de músculo esquelético y bloqueantes neuromusculares. El fármaco de las vías respiratorias puede ser al menos uno seleccionado de antihistamínicos, broncodilatadores, expectorantes o al menos un antitusivo, y diversos fármacos respiratorios. El fármaco del tubo GI puede ser al menos uno seleccionado de antiácidos o al menos un adsorbente o al menos un antiflatulento, enzima digestiva o al menos un solubilizante de cálculos biliares, antidiarréicos, laxantes, antieméticos y fármacos antiulcerosos. El fármaco hormonal puede ser al menos uno seleccionado de corticosteroides, andrógenos o al menos un esteroide anabólico, estrógeno o al menos una progestina, gonadotropina, fármaco antidiabético o al menos un glucagón, hormona tiroidea, antagonista de la hormona tiroidea, hormona pituitaria y fármaco similar a paratiroideo. El fármaco para el equilibrio de fluidos y electrolitos puede ser al menos uno seleccionado de diuréticos, electrolitos o al menos una disolución de sustitución, acidificante o al menos un alcalinizante. El fármaco hematológico puede ser al menos uno seleccionado de hematínicos, anticoagulantes, derivados de la sangre y enzimas trombolíticas. Los antineoplásicos pueden ser al menos uno seleccionado de fármacos alquilantes, antimetabolitos, antineoplásicos antibióticos, antineoplásicos que alteran el equilibrio de hormonas y diversos antineoplásicos. El fármaco de inmunomodulación puede ser al menos uno seleccionado de inmunosupresores, vacunas o al menos un toxoide, antitoxina o al menos una antivenina, suero inmune y modificador de la respuesta biológica. Los fármacos oftálmicos,óticos y nasales pueden ser al menos uno seleccionado de antiinfecciosos oftálmicos, antiinflamatorios oftálmicos, mióticos, midriáticos, vasoconstrictores oftálmicos, diversos fármacos oftálmicos,óticos y nasales. El fármaco tópico puede ser al menos uno seleccionado de antiinfecciosos locales, escabicidas o al menos un pediculicida o corticosteroide tópico. El fármaco nutricional puede ser al menos uno seleccionado de vitaminas, minerales o calóricos. Véanse, por ejemplo, los contenidos de *Nursing 2001 Drug Handbook*, arriba.

El al menos un amebicida o antiprotozoico puede ser al menos uno seleccionado de atovacuona, clorhidrato de cloroquina, fosfato de cloroquina, metronidazol, clorhidrato de metronidazol e isetionato de pentamidina. El al menos un antihelmíntico puede ser al menos uno seleccionado de mebendazol, pamoato de pirantel y tiabendazol. El al menos un antifúngico puede ser al menos uno seleccionado de anfotericina B, complejo de anfotericina B-sulfato de colesterilo, complejo de anfotericina B-lípido, anfotericina B liposómica, fluconazol, flucitosina, griseofulvina de microtamaño, griseofulvina de ultramicrotamaño, itraconazol, ketoconazol, nistatina y clorhidrato de terbinafina. El al menos un antipalúdico puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de cloroquina, fosfato de cloroquina, doxiciclina, sulfato de hidroxycloquinina, clorhidrato de mefloquina, fosfato de primaquina, pirimetamina y pirimetamina con sulfadoxina. El al menos un antituberculótico o antileprótico puede ser al menos uno seleccionado de clofazimina, cicloserina, dapsona, clorhidrato de etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifabutina, rifampina, rifapentina y sulfato de estreptomina. El al menos un aminoglucósido puede ser al menos uno seleccionado de sulfato de amikacina, sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, sulfato de estreptomina y sulfato de tobramicina. La al menos una penicilina puede ser al menos una seleccionada de amoxicilina/clavulanato potásico, amoxicilina trihidratada, ampicilina, ampicilina sódica, ampicilina trihidratada, ampicilina sódica/sulbactam sódico, cloxacilina sódica, dicloxacilina sódica, mezlocilina sódica, nafcilina sódica, oxacilina sódica, penicilina G benzatínica, penicilina G potásica, penicilina G procaína, penicilina G sódica, penicilina V potásica, piperacilina sódica, piperacilina sódica/tazobactam sódico, ticarcilina disódica y ticarcilina disódica/clavulanato potásico. La al

menos una cefalosporina puede ser al menos una seleccionada de cefaclor, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefdinir, clorhidrato de cefepima, cefixima, cefmetazol sódico, cefonicid sódico, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetan disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima sódica, ceftriaxona sódica, cefuroxima axetilo, cefuroxima sódica, clorhidrato de cefalexina, cefalexina monohidratada, cefradina y loracarbef. La al menos una tetraciclina puede ser al menos una seleccionada de clorhidrato de demeclociclina, doxiciclina cálcica, hclato de doxiciclina, clorhidrato de doxiciclina, doxiciclina monohidratada, clorhidrato de minociclina y clorhidrato de tetraciclina. La al menos una sulfonamida puede ser al menos una seleccionada de co-trimoxazol, sulfadiazina, sulfametoxazol y sulfisoxazol acetilo. La al menos una fluoroquinolona puede ser al menos una seleccionada de mesilato de alatrofloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, levofloxacina, clorhidrato de lomefloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina y mesilato de trovafloxacina. La al menos una fluoroquinolona puede ser al menos una seleccionada de mesilato de alatrofloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, levofloxacina, clorhidrato de lomefloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina y mesilato de trovafloxacina. El al menos un antiviral puede ser al menos uno seleccionado de sulfato de abacavir, aciclovir sódico, clorhidrato de amantadina, amprenavir, cidofovir, mesilato de delavirdina, didanosina, efavirenz, fanciclovir, fomivirsen sódico, foscarnet sódico, ganciclovir, sulfato de indinavir, lamivudina, lamivudina/zidovudina, mesilato de nelfinavir, nevirapina, fosfato de oseltamivir, ribavirina, clorhidrato de rimantadina, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, estavudina, clorhidrato de valaciclovir, zalcitabina, zanamivir y zidovudina. El al menos un antiinfeccioso de macrolina puede ser al menos uno seleccionado de azitromicina, claritromicina, diritromicina, base de eritromicina, estolato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, lactobionato de eritromicina y estearato de eritromicina. El al menos un antiinfeccioso diverso puede ser al menos uno seleccionado de aztreonam, bacitracina, succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de clindamicina, clorhidrato-palmitato de clindamicina, fosfato de clindamicina, imipenem y cilastatina sódica, meropenem, macrocristales de nitrofurantoína, microcristales de nitrofurantoína, quinupristina/dalfopristina, clorhidrato de espectinomicina, trimetoprim y clorhidrato de vancomicina (véase, por ejemplo, pág. 24-214 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un inotrópico puede ser al menos uno seleccionado de lactato de amrinona, digoxina y lactato de milrinona. El al menos un antiarrítmico puede ser al menos uno seleccionado de adenosina, clorhidrato de amiodarona, sulfato de atropina, tosilato de bretilio, clorhidrato de diltiazem, disopiramida, fosfato de disopiramida, clorhidrato de esmolol, acetato de flecainida, fumarato de ibutilida, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de mexiletina, clorhidrato de moricizina, fenitoína, fenitoína sódica, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de propafenona, clorhidrato de propranolol, bisulfato de quinidina, gluconato de quinidina, poligalacturonato de quinidina, sulfato de quinidina, sotalol, clorhidrato de tocainida y clorhidrato de verapamilo. El al menos un antianginoso puede ser al menos uno seleccionado de besilato de amlodipidina, nitrito de amilo, clorhidrato de bepridilo, clorhidrato de diltiazem, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, nadolol, clorhidrato de nicardipina, nifedipina, nitroglicerina, clorhidrato de propranolol, verapamilo y clorhidrato de verapamilo. El al menos un antihipertensor puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de acebutolol, besilato de amlodipina, atenolol, clorhidrato de benazeprilo, clorhidrato de betaxolol, fumarato de bisoprolol, candesartan cilexetilo, captoprilo, clorhidrato de carteolol, carvedilol, clonidina, de clonidina, diazóxido, clorhidrato de diltiazem, mesilato de doxazosina, clorhidrato de enalaprilato, maleato de enalaprilato, mesilato de eprosartan, felodipina, mesilato de fenoldopam, fosinopril sódico, acetato de guanabenz, sulfato de guanadrel, clorhidrato de guanfacina, clorhidrato de hidralazina, irbesartan, isradipina, clorhidrato de labetalol, lisinopril, losartan potásico, metildopa, metildopato-clorhidrato, succinato de metoprolol, tartrato de metoprolol, minoxidilo, clorhidrato de moexiprilo, nadolol, clorhidrato de nicardipina, nifedipina, nisoldipina, nitroprusiato sódico, sulfato de penbutolol, perindopril erbumina, mesilato de fentolamina, pindolol, clorhidrato de prazosina, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de quinapril, ramiprilo, telmisartan, clorhidrato de terazosina, maleato de timolol, trandolapril, valsartan y clorhidrato de verapamilo. El al menos un antilipémico puede ser al menos uno seleccionado de atorvastatina cálcica, cerivastatina sódica, colestiramina, clorhidrato de colestipol, fenofibrato (micronizado), fluvastatina sódica, gemfibrozilo, lovastatina, niacina, pravastatina sódica y simvastatina. El al menos un fármaco CV diverso puede ser al menos uno seleccionado de abciximab, alprostadilo, clorhidrato de arbutamina, cilostazol, bisulfato de clopidogrel, dipiridamol, eptifibatida, clorhidrato de midodrina, pentoxifilina, clorhidrato de ticlopidina y clorhidrato de tirofiban (véase, por ejemplo, pág. 215-336 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un analgésico o antipirético no narcótico puede ser al menos uno seleccionado de acetaminofeno, aspirina, trisalicilato de colina y magnesio, diflunisal y salicilato de magnesio. El al menos un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede ser al menos uno seleccionado de celecoxib, diclofenaco potásico, diclofenaco sódico, etodolaco, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, indometacina sódica trihidratada, ketoprofeno, ketorolaco trometamina, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicam, rofecoxib y sulindaco. El al menos un narcótico o analgésico opioide puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de alfentanilo, clorhidrato de buprenorfina, tartrato de butorfanol, fosfato de codeína, sulfato de codeína, citrato de fentanilo, sistema transdérmico de fentanilo, fentanilo transmucoso, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de metadona, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, tartrato de morfina, clorhidrato de nalbufina, clorhidrato de oxicodona, pectinato de oxicodona, clorhidrato de oximorfona, clorhidrato de pentazocina, clorhidrato de pentazocina y clorhidrato de naloxona, lactato de pentazocina, clorhidrato de propoxifeno, napsilato de propoxifeno, clorhidrato de remifentanilo, citrato de sufentanilo y clorhidrato de tramadol. El al menos un sedante

hipnótico puede ser al menos uno seleccionado de hidrato de cloral, estazolam, clorhidrato de flurazepam, pentobarbital, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, secobarbital sódico, temazepam, triazolam, zaleplon y tartrato de zolpidem. El al menos un anticonvulsivo puede ser al menos uno seleccionado de acetazolamida sódica, carbamazepina, clonazepam, clorazepato dipotásico, diazepam, divalproex sódico, etosuximida, fosfenitoína sódica, gabapentina, lamotrigina, sulfato de magnesio, fenobarbital, fenobarbital sódico, fenitoína, fenitoína sódica, fenitoína sódica (sostenida), primidona, clorhidrato de tiagabina, topiramato, valproato sódico y ácido valproico. El al menos un antidepresor puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de amitriptilina, pamoato de amitriptilina, amoxapina, clorhidrato de bupropion, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de doxepina, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de imipramina, pamoato de imipramina, mirtazapina, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de paroxetina, sulfato de fenelzina, clorhidrato de sertralina, sulfato de tranilcipromina, maleato de trimipramina y clorhidrato de venlafaxina. El al menos un fármaco ansiolítico puede ser al menos uno seleccionado de alprazolam, clorhidrato de buspirona, clordiazepóxido, clorhidrato de clordiazepóxido, clorazepato dipotásico, diazepam, clorhidrato de doxepina, embonato de hidroxizina, clorhidrato de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, lorazepam, mefrobamato, clorhidrato de midazolam y oxazepam. El al menos un fármaco antipsicótico puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de clorpromazina, clozapina, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, haloperidol, decanoato de haloperidol, lactato de haloperidol, clorhidrato de loxapina, succinato de loxapina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de molindona, olanzapina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, fumarato de quetiapina, risperidona, clorhidrato de tioridazina, tiotixeno, clorhidrato de tiotixeno y clorhidrato de trifluoperazina. El al menos un estimulante del sistema nervioso central puede ser al menos uno seleccionado de sulfato de anfetamina, cafeína, sulfato de dextroanfetamina, clorhidrato de doxapram, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de metilfenidato, modafinilo, pemolina y clorhidrato de fentermina. El al menos un antiparkinsoniano puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de amantadina, mesilato de benzotropina, clorhidrato de biperideno, lactato de biperideno, mesilato de bromocriptina, carbidopa-levodopa, entacapona, levodopa, mesilato de pergolida, diclorhidrato de pramipexol, clorhidrato de ropinirol, clorhidrato de selegilina, tolcapona y clorhidrato de trihexifenidilo. El al menos un fármaco del sistema nervioso central diverso puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de bupropiona, clorhidrato de donepezilo, droperidol, maleato de fluvoxamina, carbonato de litio, citrato de litio, clorhidrato de naratriptano, nicotina polacrilex, sistema transdérmico de nicotina, propofol, benzoato de rizatriptano, clorhidrato de sibutramina monohidratado, succinato de sumatriptano, clorhidrato de tacrina y zolmitriptano (véase, por ejemplo, pág. 337-530 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un colinérgico (por ejemplo, parasimpatomimético) puede ser al menos uno seleccionado de cloruro de betancol, cloruro de edrofonio, bromuro de neostigmina, metilsulfato de neostigmina, salicilato de fisostigmina y bromuro de piridostigmina. El al menos un anticolinérgico puede ser al menos uno seleccionado de sulfato de atropina, clorhidrato de dicitolmina, glicopirrolato, hiosciamina, sulfato de hiosciamina, bromuro de propantelina, escopolamina, butilbromuro de escopolamina y bromhidrato de escopolamina. El al menos un adrenérgico (simpatomimético) puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de dobutamina, clorhidrato de dopamina, bitartrato de metaraminol, bitartrato de norepinefrina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de pseudoefedrina y sulfato de pseudoefedrina. El al menos un bloqueante adrenérgico (simpatolítico) puede ser al menos uno seleccionado de mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, maleato de metisergida y clorhidrato de propranolol. El al menos un relajante de músculo esquelético puede ser al menos uno seleccionado de baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, clorhidrato de ciclobenzaprina, dantroleno sódico, metocarbamol y clorhidrato de tizanidina. El al menos un bloqueante neuromuscular puede ser al menos uno seleccionado de besilato de atracurio, besilato de cisatracurio, cloruro de doxacurio, cloruro de mivacurio, bromuro de pancuronio, bromuro de pipecuronio, bromuro de rapacuronio, bromuro de rocuronio, cloruro de succinilcolina, cloruro de tubocurarina y bromuro de vecuronio (véase, por ejemplo, pág. 531-84 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un antihistamínico puede ser al menos uno seleccionado de maleato de bromfeniramina, clorhidrato de cetirizina, maleato de clorfeniramina, fumarato de clemastina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de fexofenadina, loratadina, clorhidrato de prometazina, teocato de prometazina y clorhidrato de triprolidina. El al menos un broncodilatador puede ser al menos uno seleccionado de albuterol, sulfato de albuterol, aminofilina, sulfato de atropina, sulfato de efedrina, epinefrina, bitartrato de epinefrina, clorhidrato de epinefrina, bromuro de ipratropio, isoproterenol, clorhidrato de isoproterenol, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de levalbuterol, sulfato de metaproterenol, oxtrifilina, acetato de pirbuterol, xinafoato de salmeterol, sulfato de terbutalina y teofilina. El al menos un expectorante o antitusivo puede ser al menos uno seleccionado de benzonatato, fosfato de codeína, sulfato de codeína, bromhidrato de dexametorfano, clorhidrato de difenhidramina, guaifenesina y clorhidrato de hidromorfona. El al menos un fármaco respiratorio diverso puede ser al menos uno seleccionado de acetilcisteína, dipropionato de beclometasona, beractant, budesonida, calfactant, cromolina sódica, dornasa alfa, epoprostenol sódico, flunisolida, propionato de fluticasona, montelukast sódico, nedocromilo sódico, palivizumab, acetónido de triamcinolona, zafirlukast y zileuton (véase, por ejemplo, pág. 585-642 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un antiácido, adsorbente o antiflatulento puede ser al menos uno seleccionado de carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico, magaldrato, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, simeticona y bicarbonato sódico. La al menos una enzima digestiva o solubilizante de cálculos biliares puede ser al

menos uno seleccionado de pancreatina, pancrelipasa y ursodiol. El al menos un antiidiarréico puede ser al menos uno seleccionado de atapulgita, subsalicilato de bismuto, policarbófilo de calcio, clorhidrato de difenoxilato y sulfato de atropina, loperamida, acetato de octreotida, tintura de opio y tintura de opio (canforada). El al menos un laxante puede ser al menos uno seleccionado de bisocodilo, policarbófilo de calcio, cáscara sagrada, extracto fluido aromático de cáscara sagrada, extracto fluido de cáscara sagrada, aceite de ricino, docusato cálcico, docusato sódico, glicerina, lactulosa, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, sulfato de magnesio, metilcelulosa, aceite mineral, polietilenglicol o disolución de electrolitos, psilio, sena y fosfatos de sodio. El al menos un antiemético puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de clorpromazina, dimenhidrinato, mesilato de dolasetron, dronabinol, clorhidrato de granisetron, clorhidrato de meclizina, clorhidrato de metocloproamida, clorhidrato de ondansetron, perfenazina, proclorperazina, edisilato de proclorperazina, maleato de proclorperazina, clorhidrato de prometazina, escopolamina, maleato de tietilperazina y clorhidrato de trimetobenzamida. El al menos un fármaco antiulceroso puede ser al menos uno seleccionado de cimetidina, clorhidrato de cimetidina, famotidina, lansoprazol, misoprostol, nizatidina, omeprazol, rabeprazol sódico, ranitidina-citrato de bismuto, clorhidrato de ranitidina y sucralfato (véase, por ejemplo, pág. 643-95 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un corticosteroide puede ser al menos uno seleccionado de betametasona, acetato de betametasona o fosfato sódico de betametasona, fosfato sódico de betametasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, acetato de fludrocortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona y diacetato de triamcinolona. El al menos un andrógeno o esteroide anabólico puede ser al menos uno seleccionado de danazol, fluoximesterona, metiltestosterona, decanoato de nandrolona, fenpropionato de nandrolona, testosterona, cipionato de testosterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona y sistema transdérmico de testosterona. El al menos un estrógeno o progestina puede ser al menos uno seleccionado de estrógenos esterificados, estradiol, cipionato de estradiol, sistema transdérmico de estradiol/acetato de noretindrona, valerato de estradiol, estrógenos (conjugados), estropipato, etinilestradiol, etinilestradiol y desogestrel, etinilestradiol y diacetato de etinodiol, etinilestradiol y desogestrel, etinilestradiol y diacetato de etinodiol, etinilestradiol y levonorgestrel, etinilestradiol y noretindrona, etinilestradiol y acetato de noretindrona, etinilestradiol y norgestimato, etinilestradiol y norgestrel, etinilestradiol y noretindrona y acetato y fumarato ferroso, levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona, mestranol y noretindrona, noretindrona, acetato de noretindrona, norgestrel y progesterona. La al menos una gonadotropina puede ser al menos una seleccionada de acetato de ganirelix, acetato de gonadorelina, acetato de histrelina y menotropinas. El al menos un antidiabético o glucagón puede ser al menos uno seleccionado de acarbose, clorpropamida, gliimepirida, glipizida, glucagón, gliburida, insulinas, clorhidrato de metformina, miglitol, clorhidrato de pioglitazona, repaglinida, maleato de rosiglitazona y troglitazona. La al menos una hormona tiroidea puede ser al menos una seleccionada de levotiroxina sódica, liotironina sódica, liotrix y tiroide. El al menos un antagonista de hormonas tiroideas puede ser al menos uno seleccionado de metimazol, yoduro de potasio, yoduro de potasio (disolución saturada), propiltiouracilo, yodo radiactivo (yoduro de sodio ¹³¹I) y disolución de yodo fuerte. La al menos una hormona pituitaria puede ser al menos una seleccionada de corticotropina, cosintropina, acetato de desmofresina, acetato de leuprolida, corticotropina de depósito, somatrem, somatropina y vasopresina. El al menos un fármaco similar a paratiroide puede ser al menos uno seleccionado de calcifediol, calcitonina (humana), calcitonina (salmón), calcitriol, dihidrotaquisterol y etidronato disódico (véase, por ejemplo, pág. 696-796 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un diurético puede ser al menos uno seleccionado de acetazolamida, acetazolamida sódica, clorhidrato de amilorida, bumetanida, clortalidona, etacrinato sódico, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, manitol, metolazona, espironolactona, torsemida, triamtereno y urea. El al menos un electrolito o disolución de sustitución puede ser al menos uno seleccionado de acetato cálcico, carbonato cálcico, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), fosfato de calcio (tribásico), dextrano (alto peso molecular), dextrano (de bajo peso molecular), hetaalmidón, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, acetato de potasio, bicarbonato potásico, cloruro de potasio, gluconato de potasio, inyección de Ringer, inyección de Ringer (con lactato) y cloruro sódico. El al menos un acidificante o alcalinizante puede ser al menos uno seleccionado de bicarbonato sódico, lactato sódico y trometamina (véase, por ejemplo, pág. 797-833 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un hematínico puede ser al menos uno seleccionado de fumarato ferroso, gluconato ferroso, sulfato ferroso, sulfato ferroso (seco), dextrano de hierro, sorbitol de hierro, complejo de polisacárido-hierro y complejo de sodio-gluconato férrico. El al menos un anticoagulante puede ser al menos uno seleccionado de ardeparina sódica, dalteparina sódica, danaparoides sódico, enoxaparina sódica, heparina cálcica, heparina sódica y warfarina sódica. El al menos un derivado de la sangre puede ser al menos uno seleccionado de albúmina al 5 %, albúmina al 25 %, factor antihemofílico, complejo coagulante anti-inhibidor, antitrombina III (humana), factor IX (humano), complejo de factor IX y fracciones de proteínas del plasma. La al menos una enzima trombolítica puede ser al menos una seleccionada de alteplasa, anistreplasa, reteplasa (recombinante), estreptocinasa y urocinasa (véase, por ejemplo, pág. 834-66 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un fármaco alquilante puede ser al menos uno seleccionado de busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, clorhidrato de mecloretamina, melfalan, clorhidrato de melfalan, estreptozocina, temozolomida y tiotepa. El al menos un antimetabolito puede ser al menos uno seleccionado de capecitabina, cladribina, citarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sódico y tioguanina. El al menos un antineoplásico antibiótico puede ser al menos uno seleccionado de sulfato de bleomicina, dactinomicina, citrato de daunorubicina liposómico, clorhidrato de daunorubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina liposómico, clorhidrato de epirubicina, clorhidrato de idarubicina, mitomicina, pentostatina, plicamicina y valrubicina. El al menos un antineoplásico que altera el equilibrio hormonal puede ser al menos uno seleccionado de anastrozol, bicalutamida, fosfato sódico de estramustina, exemestano, flutamida, acetato de goserelina, letrozol, acetato de leuprolida, acetato de megestrol, nilutamida, citrato de tamoxifeno, testolactona y citrato de toremifeno. El al menos un antineoplásico diverso puede ser al menos uno seleccionado de asparaginasa, bacilo de Calmette-Guerin (BCG) (intravesical vivo), dacarbazina, docetaxel, etopósido, fosfato de etopósido, clorhidrato de gemcitabina, clorhidrato de irinotecan, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, paclitaxel, pegaspargasa, porfimer sódico, clorhidrato de procarbazona, rituximab, tenipósido, clorhidrato de topotecan, trastuzumab, tretinoína, sulfato de vincristina y tartrato de vinorelbina (véase, por ejemplo, pág. 867-963 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un inmunosupresor puede ser al menos uno seleccionado de azatioprina, basiliximab, ciclosporina, daclizumab, globulina inmune de linfocitos, muromonab-CD3, micofenolato mofetilo, clorhidrato de micofenolato mofetilo, sirolimus y tacrolimus. La al menos una vacuna o toxoide puede ser al menos una seleccionada de vacuna de BCG, vacuna del cólera, toxoides diftérico y tetánico (adsorbidos), toxoides diftérico y tetánico y vacuna de pertussis acelular adsorbida, toxoides diftérico y tetánico y vacuna de pertussis de células completas, vacunas de conjugado de *Haemophilus b*, vacuna para la hepatitis A (inactivada), para la hepatitis B (recombinante), vacuna contra el virus de la gripe 1999-2000 trivalente tipos A y B (antígeno de superficie purificado), vacuna contra el virus de la gripe 1999-2000 trivalente tipos A y B (subvirión o subvirión purificado), vacuna contra el virus de la gripe 1999-2000 trivalente tipos A y B (virión completo), vacuna del virus de la encefalitis japonesa (inactivada), vacuna para la enfermedad de Lyme (OspA recombinante), vacuna contra el virus del sarampión y las paperas y la rubeola (vivo), vacuna contra el virus del sarampión y las paperas y la rubeola (vivo atenuado), vacuna contra el virus del sarampión (vivo atenuado), vacuna meningocócica de polisacárido, vacuna contra el virus de las paperas (vivo), vacuna para plagas, vacuna neumocócica (polivalente), vacuna contra el virus de la poliomielitis (inactivado), vacuna contra el virus de la poliomielitis (vivo, oral, trivalente), vacuna contra la rabia (adsorbida), vacuna contra la rabia (célula diploide humana), vacuna contra el virus de la rubeola y de las paperas (vivo), vacuna contra el virus de la rubeola (vivo, atenuado), toxoide tetánico (adsorbida), toxoide tetánico (fluidido), vacuna tifoidea (oral), vacuna tifoidea (parenteral), vacuna contra el polisacárido Vi tifoideo, vacuna contra el virus de la varicela y vacuna contra la fiebre amarilla. La al menos una antitoxina o antivenina puede ser al menos una seleccionada de antivenina de la araña viuda negra, antiveneno de Crotalidae (polivalente), antitoxina diftérica (equina) y antivenina de *Micrurus fulvius*. El al menos un suero inmune puede ser al menos uno seleccionado de globulina inmune de citomegalovirus (intravenosa), globulina inmune de la hepatitis B (humana), globulina inmune intramuscular, globulina inmune intravenosa, globulina inmune de la rabia (humana), globulina inmune del virus respiratorio sincitial intravenosa (humana), globulina inmune de Rh₀(D) (humana), globulina inmune de Rh₀(D) intravenosa (humana), globulina inmune del tétanos (humana) y globulina inmune de la varicela zóster. El al menos un modificador de la respuesta biológica puede ser al menos uno seleccionado de aldesleucina, epoetina alfa, filgrastim, acetato de glatiramer para inyección, interferón alfacon-1, interferón alfa-2a (recombinante), interferón alfa-2b (recombinante), interferón beta-1a, interferón beta-1b (recombinante), interferón gamma-1b, clorhidrato de levamisol, oprelvekina y sargramostim (véase, por ejemplo, pág. 964-1040 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un antiinfeccioso oftálmico puede seleccionarse de bacitracina, cloranfenicol, clorhidrato de ciprofloxacina, eritromicina, sulfato de gentamicina, ofloxacina al 0,3 %, sulfato de polimixina B, sulfacetamida sódica al 10 %, sulfacetamida sódica al 15 %, sulfacetamida sódica al 30 %, tobramicina y vidarabina. El al menos un antiinflamatorio oftálmico puede ser al menos uno seleccionado de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, diclofenaco sódico del 0,1 %, fluorometolona, flurbiprofeno sódico, ketorolaco trometamina, acetato de prednisolona (suspensión) y fosfato sódico de prednisolona (disolución). El al menos un miótico puede ser al menos uno seleccionado de cloruro de acetilcolina, carbacol (intraocular), carbacol (tópico), yoduro de ecotiofato, pilocarpina, clorhidrato de pilocarpina y nitrato de pilocarpina. El al menos un midriático puede ser al menos uno seleccionado de sulfato de atropina, clorhidrato de ciclopentolato, clorhidrato de epinefrina, borato de epinefrilo, bromhidrato de homatropina, clorhidrato de fenilefrina, bromhidrato de escopolamina y tropicamida. El al menos un vasoconstrictor oftálmico puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina y clorhidrato de tetrahidrozolina. El al menos un oftálmico diverso puede ser al menos uno seleccionado de clorhidrato de apraclonidina, clorhidrato de betaxolol, tartrato de brimonidina, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de dipivefrina, clorhidrato de dorzolamida, difumarato de emedastina, fluoresceína sódica, fumarato de ketotifeno, latanoprost, clorhidrato de levobunolol, clorhidrato de metipranolol, cloruro sódico (hipertónico) y maleato de timolol. El al menos unótico puede ser al menos uno seleccionado de ácido bórico, peróxido de carbamida, cloranfenicol y oleato de polipéptido de trietanolamina-condensado. El al menos un fármaco nasal puede ser al menos uno seleccionado de dipropionato de beclometasona, budesonida, sulfato de efedrina, clorhidrato de epinefrina, flunisolida, propionato de fluticasona, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de

tetrahidrozolina, acetónido de triamcinolona y clorhidrato de xilometazolina (véase, por ejemplo, pp. 1041-97 de Nursing 2001 Drug Handbook).

El al menos un antiinfeccioso local puede ser al menos uno seleccionado de aciclovir, anfotericina B, crema de ácido azelaico, bacitracina, nitrato de butoconazol, fosfato de clindamicina, clotrimazol, nitrato de econazol, eritromicina, sulfato de gentamicina, ketoconazol, acetato de mafenida, metronidazol (tópica), nitrato de miconazol, mupirocina, clorhidrato de naftifina, sulfato de neomicina, nitrofurazona, nistatina, sulfadiazina de plata, clorhidrato de terbinafina, terconazol, clorhidrato de tetraciclina, tioconazol y tolnaftato. El al menos un escabicida o pediculicida puede ser al menos uno seleccionado de crotamiton, lindano, permetrina y piretrinas. El al menos un corticosteroide tópico puede ser al menos uno seleccionado de dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, desonida, desoximetasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, diacetato de diflorasona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, flurandrenolida, propionato de fluticasona, halcionida, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, furoato de mometasona y acetónido de triamcinolona (véase, por ejemplo, pág. 1098-1136 de Nursing 2001 Drug Handbook).

La al menos una vitamina o mineral puede ser al menos una seleccionada de vitamina A, complejo de vitamina B, cianocobalamina, ácido fólico, hidroxocobalamina, leucovorina cálcica, niacina, niacinamida, clorhidrato de piridoxina, riboflavina, clorhidrato de tiamina, vitamina C, vitamina D, colecalciferol, ergocalciferol, análogo de vitamina D, doxercalciferol, paricalcitol, vitamina E, análogo de vitamina K, fitonadiona, fluoruro sódico, fluoruro sódico (tópico), oligoelementos, cromo, cobre, yodo, manganeso, selenio y cinc. El al menos un calórico puede ser al menos uno seleccionado de infusiones de aminoácidos (cristalinas), infusiones de aminoácidos en dextrosa, infusiones de aminoácido con electrolitos, infusiones de aminoácidos con electrolitos en dextrosa, infusiones de aminoácidos para insuficiencia hepática, infusiones de aminoácido para alto estrés metabólico, infusiones de aminoácidos para insuficiencia renal, dextrosa, emulsiones de grasa y triglicéridos de cadena media (véase, por ejemplo, pág. 1137-63 de Nursing 2001 Drug Handbook).

Las composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19 desveladas en el presente documento pueden comprender además al menos uno de cualquier cantidad adecuada y eficaz de una composición o composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 puesto en contacto o administrado a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de tal modulación, tratamiento o terapia, que opcionalmente comprende además al menos uno seleccionado de al menos un antagonista de TNF (por ejemplo, pero no se limita a, un producto químico de TNF o antagonista de proteína, anticuerpo monoclonal o policlonal para TNF o fragmento, un receptor de TNF soluble (por ejemplo, p55, p70 o p85) o fragmento, polipéptidos de fusión de los mismos, o un antagonista de TNF de molécula pequeña, por ejemplo, proteína I o II de unión a TNF (TBP-1 o TBP-II), nerelimonmab, infliximab, etanercept, CDP-571, CDP-870, afelimomab, lenercept, y similares), un antirreumático (por ejemplo, metrotrexato, auranoquina, aurotioglucosa, azatioprina, etanercept, tiomalato de oro y sodio, sulfato de hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalazina), un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueante neuromuscular, un antimicrobiano (por ejemplo, aminoglucósido, un antifúngico, un antiparasítico, un antivírico, un carbapenem, cefalosporina, una fluoroquinolona, un macrólido, una penicilina, una sulfonamida, una tetraciclina, otro antimicrobiano), un antipsoriásico, un corticosteroide, un esteroide anabólico, un agente relacionado con la diabetes, un mineral, un nutritivo, un agente tiroideo, una vitamina, una hormona relacionada con el calcio, un antidiarreico, un antitusivo, un antiemético, un antiulceroso, un laxante, un anticoagulante, una eritropoyetina (por ejemplo, epoetina alfa), un filgrastim (por ejemplo, G-CSF, Neupogen), un sargramostim (GM-CSF, Leukine), una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor (por ejemplo, basiliximab, ciclosporina, daclizumab), una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo hormonal, un modulador de receptores estrogénicos, un midriático, un ciclopéptico, un agente alquilante, un antimetabolito, un inhibidor mitótico, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, agente antimaníaco, un antipsicótico, un ansiolítico, un hipnótico, un simpatomimético, un estimulante, donepezilo, tacrina, una medicación para el asma, un beta-agonista, un esteroide inhalado, un inhibidor de leucotrieno, una metilxantina, una cromolina, una epinefrina o análogo, dornasa alfa (Pulmozyme), una citocina o un antagonista de citocina. Ejemplos no limitantes de tales citocinas incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de IL-1 a IL-28 (por ejemplo, IL-1, IL-2, etc.). Dosificaciones adecuadas son muy conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells y col., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, CT (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000).

Tales anticancerígenos o antiinfecciosos también pueden incluir moléculas de toxina que están asociadas, unidas, co-formuladas o co-administradas con al menos un anticuerpo de la presente invención. La toxina puede actuar opcionalmente para destruir selectivamente la célula o tejido patológico. La célula patológica puede ser un cáncer u otra célula. Tales toxinas pueden ser, pero no se limitan a, toxina purificada o recombinante o fragmento de toxina que comprende al menos un dominio citotóxico funcional de toxina, por ejemplo, seleccionado de al menos uno de ricina, toxina diftérica, una toxina de veneno o una toxina bacteriana. El término toxina también incluye tanto endotoxinas como exotoxinas producidas por cualquier bacteria o virus que se produce naturalmente, mutante o recombinante que puede producir cualquier afección patológica en seres humanos y otros mamíferos, que incluyen choque de toxina, que puede producir muerte. Tales toxinas pueden incluir, pero no se limitan a, enterotoxina lábil al calor de *E. coli* enterotoxigénica (LT), enterotoxina estable al calor (ST), citotoxina de *Shigella*, enterotoxinas de

5 *Aeromonas*, toxina-1 de síndrome de choque tóxico (TSST-1), enterotoxina estafilocócica A (SEA), B (SEB) o C (SEC), enterotoxinas estreptocócicas y similares. Tales bacterias incluyen, pero no se limitan a, cepas de una especie de *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enterohemorrágica (por ejemplo, cepas del serotipo O157:H7), especies de *Staphylococcus* (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*), especies de *Shigella* (por ejemplo, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* y *Shigella sonnei*), especies de *Salmonella* (por ejemplo, *Salmonella typhi*, *Salmonella cholera-suis*, *Salmonella enteritidis*), especies de *Clostridium* (por ejemplo, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*), especies de *Campylobacter* (por ejemplo, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus*), especies de *Helicobacter* (por ejemplo, *Helicobacter pylori*), especies de *Aeromonas* (por ejemplo, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*), *Plesiomonas shigelloides*, *Yersinia enterocolitica*, especies de *Vibrios* (por ejemplo, *Vibrios cholerae*, *Vibrios parahaemolyticus*), especies de *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* y estreptococos. Véase, por ejemplo, Stein, ed., INTERNAL MEDICINE, 3ª ed., pág. 1-13, Little, Brown y Co., Boston, (1990); Evans y col., eds., Bacterial Infections in Humans: Epidemiology and Control, 2ª ed., pág 239-254, Plenum Medical Book Co., New York (1991); Mandell y col., Principles and Practice of Infectious Diseases, 3ª ed., Churchill Livingstone, New York (1990); Berkow y col., eds., The Merck Manual, 16ª edición, Merck y Co., Rahway, N.J., 1992; Wood y col., FEMS Microbiology Immunology, 76:121-134 (1991); Marrack y col., Science, 248:705-711 (1990).

20 Los compuestos, composiciones o combinaciones de anticuerpos anti-IL-23p19 de la presente invención pueden comprender además al menos uno de cualquier auxiliar adecuado tal como, pero no se limitan a, diluyente, aglutinante, estabilizador, tampones, sales, disolventes lipófilos, conservante, adyuvante o similares. Se prefieren auxiliares farmacéuticamente aceptables. Ejemplos no limitantes de, y procedimientos de preparación de tales disoluciones estériles, son muy conocidos en la técnica tales como, pero se limitan a, Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990. Pueden seleccionarse rutinariamente vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para el modo de administración, solubilidad y/o estabilidad del anticuerpo anti-IL-23p19, fragmento o composición de variante como es muy conocido en la técnica o como se describe en el presente documento.

30 Excipientes y aditivos farmacéuticos útiles en la presente composición incluyen, pero no se limitan a, proteínas, péptidos, aminoácidos, lípidos e hidratos de carbono (por ejemplo, azúcares, que incluyen monosacáridos, di-, tri-, tetra- y oligosacáridos; azúcares derivatizados tales como alditoles, ácidos aldónicos, azúcares esterificados y similares; y polisacáridos o polímeros de azúcar), que pueden estar presentes individualmente o en combinación, que comprenden solos o en combinación el 1-99,99 % en peso o volumen. Excipientes de proteína a modo de ejemplo incluyen albúmina de suero tal como albúmina de suero humano (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína y similares. Componentes de aminoácido/anticuerpo representativos que también pueden funcionar en una capacidad de tamponamiento incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartamo y similares. Un aminoácido preferido es glicina.

40 Excipientes de hidrato de carbono adecuados para su uso en la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa y similares; disacáridos tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa; polisacáridos tales como rafinosa, melezitosa, maltodextrinas, dextranos y almidones; y alditoles tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol), y mioinositol. Excipientes de hidrato de carbono preferidos para su uso en la presente invención son manitol, trehalosa y rafinosa.

45 Las composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19 también pueden incluir un tampón o un agente de ajuste del pH; normalmente, el tampón es una sal preparada a partir de un ácido o base orgánico. Tampones representativos incluyen sales de ácido orgánico tales como sales de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico; tampones Tris, clorhidrato de trometamina o fosfato. Tampones preferidos para su uso en las presentes composiciones son sales de ácido orgánico tales como citrato.

50 Adicionalmente, las composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19 de la invención pueden incluir excipientes/aditivos poliméricos tales como polivinilpirrolidonas, Ficoll (un azúcar polimérico), dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas tales como 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina), polietilenglicoles, aromatizantes, agentes antimicrobianos, edulcorantes, antioxidantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80"), lípidos (por ejemplo, fosfolípidos, ácidos grasos), esteroides (por ejemplo, colesterol) y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA).

60 Estos excipientes y/o aditivos farmacéuticos conocidos y adicionales adecuados para su uso en las composiciones de anticuerpo anti-IL-23p19, porción o variante según la invención se conocen en la técnica, por ejemplo, como se enumeran en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19ª ed., Williams & Williams, (1995), y en "Physician's Desk Reference", 52ª ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998). Materiales de vehículo o excipiente preferidos son hidratos de carbono (por ejemplo, sacáridos y alditoles) y tampones (por ejemplo, citrato) o agentes poliméricos. Una molécula de vehículo a modo de ejemplo es el mucopolisacárido, ácido hialurónico, que puede ser útil para administración intrarticular.

65

Formulaciones

Como se ha observado anteriormente, la invención proporciona formulaciones estables que preferentemente comprenden un tampón fosfato con solución salina o una sal elegida, además de disoluciones y formulaciones conservadas que contienen un conservante, además de formulaciones conservadas de múltiples usos adecuadas para uso farmacéutico o veterinario, que comprenden al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 en una formulación farmacéuticamente aceptable. Formulaciones conservadas contienen al menos un conservante conocido u opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en al menos un fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, alcohol bencílico, nitrito fenilmercúrico, fenoxietanol, formaldehído, clorobutanol, cloruro de magnesio (por ejemplo, hexahidratado), alquilparabeno (metilo, etilo, propilo, butilo y similares), cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, dehidroacetato de sodio y timerosal, polímeros, o mezclas de los mismos en un diluyente acuoso. Cualquier concentración adecuada o mezcla puede usarse como se conoce en la técnica, tal como aproximadamente 0,0015 %, o cualquier intervalo, valor o fracción en su interior. Ejemplos no limitantes incluyen ningún conservante, aproximadamente 0,1-2 % de m-cresol (por ejemplo, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,9, 1,0 %), aproximadamente 0,1-3 % de alcohol bencílico (por ejemplo, 0,5, 0,9, 1,1, 1,5, 1,9, 2,0, 2,5 %), aproximadamente 0,001-0,5 % de timerosal (por ejemplo, 0,005, 0,01), aproximadamente 0,001-2,0 % de fenol (por ejemplo, 0,05, 0,25, 0,28, 0,5, 0,9, 1,0 %), 0,0005-1,0 % de alquilparabeno(s) (por ejemplo, 0,00075, 0,0009, 0,001, 0,002, 0,005, 0,0075, 0,009, 0,01, 0,02, 0,05, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,75, 0,9, 1,0 %), y similares.

Como se ha observado anteriormente, la invención proporciona un artículo de fabricación que comprende material de envasado y al menos un vial que comprende una disolución de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 con los tampones y/o conservantes prescritos, opcionalmente en un diluyente acuoso, en el que dicho material de envasado comprende una etiqueta que indica que tal disolución puede mantenerse durante un periodo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 72 horas o más. La invención comprende además un artículo de fabricación, que comprende material de envasado, un primer vial que comprende liofilizado al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 de la invención, y un segundo vial que comprende un diluyente acuoso de tampón o conservante prescrito, en el que dicho material de envasado comprende una etiqueta que instruye a un paciente para reconstituir el al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 en el diluyente acuoso para formar una disolución que puede mantenerse durante un periodo de veinticuatro horas o más.

El al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 usado según la presente invención puede producirse por medios recombinantes que incluyen preparaciones de células de mamífero o transgénicas, o pueden purificarse a partir de otras fuentes biológicas, como se describen en el presente documento o como se conocen en la técnica.

El intervalo de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 en el producto de la presente invención incluye cantidades que dan tras la reconstitución, si es un sistema húmedo/seco, concentraciones de aproximadamente 1,0 µg/ml a aproximadamente 1000 mg/ml, aunque concentraciones menores o mayores son operables y dependen del vehículo de administración previsto, por ejemplo, las formulaciones de disolución se diferenciarán de parche transdérmico, procedimientos pulmonares, transmucosos, o de bombas osmóticas o microbombas.

Preferentemente, el diluyente acuoso comprende opcionalmente además un conservante farmacéuticamente aceptable. Conservantes preferidos incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, alcohol bencílico, alquilparabeno (metilo, etilo, propilo, y butilo), cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, dehidroacetato de sodio y timerosal, o mezclas de los mismos. La concentración de conservante usada en la formulación es una concentración suficiente para dar un efecto antimicrobiano. Tales concentraciones dependen del conservante seleccionado y son fácilmente determinadas por el experto.

Otros excipientes, por ejemplo, agentes de isotonicidad, tampones, antioxidantes y potenciadores conservantes puede añadirse opcionalmente y preferentemente al diluyente. Un agente de isotonicidad, tal como glicerina, se usa comúnmente a concentraciones conocidas. Un tampón fisiológicamente tolerado se añade preferentemente para proporcionar control de pH mejorado. Las formulaciones pueden cubrir un amplio intervalo de pH, tal como de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 10, e intervalos preferidos de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 9, y un intervalo más preferido de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0. Preferentemente, las formulaciones de la presente invención tienen un pH entre aproximadamente 6,8 y aproximadamente 7,8. Tampones preferidos incluyen tampones fosfato, lo más preferentemente fosfato sódico, particularmente solución salina tamponada con fosfato (PBS).

Otros aditivos, tales como un solubilizante farmacéuticamente aceptable como Tween 20 (polioxietileno (20)-monolaurato de sorbitano), Tween 40 (polioxietileno (20)-monopalmitato de sorbitano), Tween 80 (polioxietileno (20)-monooleato de sorbitano), Pluronic F68 (copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno) y PEG (polietilenglicol) o tensioactivos no iónicos, tales como polisorbato 20 ó 80 o poloxámero 184 ó 188, polioles de Pluronic®, otros co-polímeros de bloques y quelantes tales como EDTA y EGTA, pueden añadirse opcionalmente a las formulaciones o composiciones para reducir la agregación. Estos aditivos son particularmente útiles si una bomba o recipiente de plástico se usa para administrar la formulación. La presencia de tensioactivo

farmacéuticamente aceptable mitiga la propensión a que la proteína se agregue.

5 Las formulaciones de la presente invención pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende mezclar al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 y un conservante seleccionado del grupo que consiste en fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, alcohol bencílico, alquilparabeno (metilo, etilo, propilo, butilo y similares), cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, dehidroacetato de sodio y timerosal, o mezclas de los mismos, en un diluyente acuoso. La mezcla de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 y conservante en un diluyente acuoso se lleva a cabo usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Para preparar una formulación adecuada, por ejemplo, una cantidad medida de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 en disolución tamponada se combina con el conservante deseado en una disolución tamponada en cantidades suficientes para proporcionar la proteína y conservante a las concentraciones deseadas. Variaciones de este procedimiento serían reconocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, el orden en el que se añaden los componentes, si se usan aditivos adicionales, la temperatura y el pH al que la formulación se prepara son todos factores que pueden optimizarse para la concentración y medios de administración usados.

15 Las formulaciones reivindicadas pueden proporcionarse a pacientes como disoluciones transparentes o como viales duales que comprenden un vial de liofilizado al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 que se reconstituye con un segundo vial que contiene agua, un conservante y/o excipientes, preferentemente un tampón fosfato y/o solución salina y una sal elegida, en un diluyente acuoso. Tanto un vial de una única disolución como un vial dual que requiere reconstitución pueden reutilizarse múltiples veces y puede ser suficiente para un único ciclo o múltiples ciclos de tratamiento del paciente y, por tanto, pueden proporcionar una pauta de tratamiento más conveniente que la actualmente disponible.

20 Los presentes artículos de fabricación reivindicados son útiles para el administración durante un periodo que oscila de inmediato a veinticuatro horas o más. Por consiguiente, los artículos de fabricación presentemente reivindicados ofrecen ventajas significativas al paciente. Las formulaciones de la invención pueden almacenarse con seguridad opcionalmente a temperaturas de aproximadamente 2°C a aproximadamente 40°C y retienen la actividad biológica de la proteína durante periodos prolongados de tiempo, permitiendo así que una etiqueta del envase indique que la disolución puede mantenerse y/o usarse durante un periodo de 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 ó 96 horas o más. Si se usa diluyente conservado, tal etiqueta puede incluir uso hasta 1-12 meses, medio año, un año y medio y/o dos años.

25 Las disoluciones de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 de la invención pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende mezclar al menos un anticuerpo en un diluyente acuoso. La mezcla se lleva a cabo usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Para preparar un diluyente adecuado, por ejemplo, una cantidad medida de al menos un anticuerpo en agua o tampón se combina en cantidades suficientes para proporcionar la proteína y, opcionalmente, un conservante o tampón a las concentraciones deseadas. Variaciones de este procedimiento serían reconocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, el orden en el que los componentes se añaden, si se usan aditivos adicionales, la temperatura y pH al que la formulación se prepara, son todos factores que pueden optimizarse para la concentración y medios de administración usados.

30 Los productos reivindicados pueden proporcionarse a pacientes como disoluciones transparentes o como viales duales que comprenden un vial de liofilizado al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 que se reconstituye con un segundo vial que contiene el diluyente acuoso. Tanto un vial de una única disolución como un vial dual que requiere reconstitución pueden reutilizarse múltiples veces, y puede ser suficiente para un único ciclo o múltiples ciclos de tratamiento del paciente y, por tanto, proporciona una pauta de tratamiento más conveniente que la actualmente disponible.

35 Los productos reivindicados pueden proporcionarse indirectamente a pacientes proporcionándose a farmacias, clínicas u otras instituciones y centros tales, comprendiendo las disoluciones transparentes o viales duales un vial de liofilizado al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 que se reconstituye con un segundo vial que contiene el diluyente acuoso. La disolución transparente en este caso puede ser hasta un litro o incluso de mayor tamaño, proporcionando un recipiente más grande del que porciones más pequeñas del la menos una disolución de anticuerpo pueden recuperarse una o múltiples veces para la transferencia a viales más pequeños y proporcionarse por la farmacia o clínica a sus clientes y/o pacientes.

40 Dispositivos reconocidos que comprenden sistemas de un único vial incluyen dispositivos de inyector de pluma para la administración de una disolución tal como plumas BD, BD Autojector[®], Humaject[®], NovoPen[®], B-D[®]Pen, AutoPen[®] y OptiPen[®], GenotropinPen[®], Genotronorm Pen[®], Humatro Pen[®], Reco-Pen[®], Roferon Pen[®], Biojector[®], Iject[®], J-tip Needle-Free Injector[®], Intraject[®], Medi-Ject[®], por ejemplo, como se preparan o desarrollan por Becton Dickinson (Franklin Lakes, NJ, www.bectondickinson.com), Disetronic (Burgdorf, Suiza, www.disetronic.com); Bioject, Portland, Oregon (www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, UK, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp (Mineápolis, MN, www.mediject.com), y dispositivos adecuados similares. Dispositivos reconocidos que comprenden un sistema de vial dual incluyen aquellos sistemas de inyector de pluma para la reconstitución de un fármaco liofilizado en un cartucho para la administración de la disolución

reconstituida, tal como HumatroPen®. Ejemplos de otros dispositivos adecuados incluyen jeringuillas precargadas, autoinyectores, inyectores sin aguja y conjuntos para infusión IV sin aguja.

Los productos presentemente reivindicados incluyen material de envase. El material de envase proporciona, además de la información requerida por las agencias reguladoras, las condiciones bajo las cuales puede usarse el producto. El material de envase de la presente invención proporciona instrucciones al paciente para reconstituir el al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 en el diluyente acuoso para formar una disolución y para usar la disolución durante un periodo de 2-24 horas o más para el producto húmedo/eco de dos viales. Para el producto de disolución en un único vial, la etiqueta indica que tal disolución puede usarse durante un periodo de 2-24 horas o más. Los productos presentemente reivindicados son útiles para uso de producto farmacéutico humano.

Las formulaciones de la presente invención pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende mezclar al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 de la invención y un tampón seleccionado, preferentemente un tampón fosfato que contiene solución salina o una sal elegida. La mezcla del al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 y tampón en un diluyente acuoso se lleva a cabo usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Para preparar una formulación adecuada, por ejemplo, una cantidad medida de al menos un anticuerpo en agua o tampón se combina con el agente de tamponamiento deseado en agua en cantidades suficientes para proporcionar la proteína y tampón a las concentraciones deseadas. Las variaciones de este procedimiento serían reconocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, el orden en el que los componentes se añaden, si se usan aditivos adicionales, la temperatura y pH al que la formulación se prepara, son todos factores que pueden optimizarse para la concentración y medios de administración usados.

Las formulaciones estables o conservadas reivindicadas pueden proporcionarse a pacientes como disoluciones transparentes o como viales duales que comprenden un vial de liofilizado de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 que se reconstituye con un segundo vial que contiene un conservante o tampón y excipientes en un diluyente acuoso. Tanto un vial de una única disolución como un vial dual que requiere reconstitución pueden reutilizarse múltiples veces y puede ser suficientes para un único ciclo o múltiples ciclos de tratamiento del paciente y, por tanto, proporciona una pauta de tratamiento más conveniente que la actualmente disponible.

Otras formulaciones o procedimientos de estabilización del anticuerpo anti-IL-23p19 pueden resultar en otras distintas de una disolución transparente de polvo liofilizado que comprende el anticuerpo. Entre la disolución no transparente están formulaciones que comprenden suspensiones particuladas, siendo dichas partículas una composición que contiene el anticuerpo anti-IL-23p19 en una estructura de dimensión variable y conocida de diversas formas como una microesfera, micropartícula, nanopartícula, nanoesfera o liposoma. Tales formulaciones particuladas relativamente homogéneas, esencialmente esféricas, que contienen un agente activo pueden formarse poniendo en contacto una fase acuosa que contiene el agente activo y un polímero y un fase no acuosa, seguido de la evaporación de la fase no acuosa para producir la coalescencia de partículas de la fase acuosa como se enseña en el documento U.S. 4.589.330. Pueden prepararse micropartículas porosas usando una primera fase que contiene agente activo y un polímero disperso en un disolvente continuo y eliminando dicho disolvente de la suspensión por liofilización o dilución-extracción-precipitación como se enseña en el documento U.S. 4.818.542. Polímeros preferidos para tales preparaciones son copolímeros o polímeros naturales o sintéticos seleccionados del grupo que consiste en gelatina, agar, almidón, arabinogalactano, albúmina, colágeno, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, glicolida-L(-)lactida poli(épsilon-caprolactona), poli(épsilon-caprolactona-CO-ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona-CO-ácido glicólico), poli(ácido β-hidroxi-búterico), poli(óxido de etileno), polietileno, poli(2-cianoacrilato de alquilo), poli(hidroxi metacrilato de etilo), poliamidas, poli(aminoácidos), poli(DL-aspartamida de 2-hidroxi etilo), poli(éster urea), poli(L-fenilalanina/etilenglicol/1,6-diisocianato hexano) y poli(metacrilato de metilo). Polímeros particularmente preferidos son poliésteres tales como ácido poliglicólico, ácido poliláctico, glicolida-L(-)lactida poli(épsilon-caprolactona), poli(épsilon-caprolactona-CO-ácido láctico) y poli(épsilon-caprolactona-CO-ácido glicólico). Disolventes útiles para disolver el polímero y/o el activo incluyen: agua, hexafluoroisopropanol, cloruro de metileno, tetrahidrofuranol, hexano, benceno o hexafluoroacetona sesquihidratada. El procedimiento de dispersar la fase que contiene el activo con una segunda fase puede incluir forzar a presión dicha primera fase a través de un orificio en una boquilla para afectar la formación de gotitas.

Las formulaciones en polvo seco pueden resultar de procedimientos distintos de liofilización, tales como por secado por pulverización o extracción con disolvente mediante evaporación o mediante precipitación de una composición cristalina, seguido de una o más etapas para eliminar disolvente acuoso o no acuoso. La preparación de una preparación de anticuerpo secado por pulverización se enseña en el documento U.S. 6.019.968. Las composiciones en polvo seco basadas en anticuerpo pueden producirse secando por pulverización disoluciones o suspensiones del anticuerpo y, opcionalmente, excipientes, en un disolvente en condiciones para proporcionar un polvo seco respirable. Los disolventes pueden incluir compuestos polares tales como agua y etanol, que pueden secarse fácilmente. La estabilidad de los anticuerpos puede potenciarse realizando los procedimientos de secado por pulverización en ausencia de oxígeno, tal como bajo una inertización de nitrógeno o usando nitrógeno como gas de secado. Otra formulación relativamente seca es una dispersión de una pluralidad de microestructuras perforadas dispersas en un medio de suspensión que normalmente comprende un propulsor de hidrofluoroalcano como se enseña en el documento WO 9916419. Las dispersiones estabilizadas pueden administrarse al pulmón de un

paciente usando un inhalador de dosis medida. Equipos útiles en la fabricación comercial de medicamentos secados por pulverización se fabrican por Buchi Ltd o Niro Corp.

Al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 en tanto las formulaciones como disoluciones estables o conservadas descritas en el presente documento puede administrarse a un paciente según la presente invención mediante una variedad de procedimientos de administración que incluyen inyección SC o IM; transdérmica, pulmonar, transmucosa, implante, bomba osmótica, cartucho, microbomba, u otros medios apreciados por el experto, como es muy conocido en la técnica.

10 Aplicaciones terapéuticas

En el presente documento se desvela un procedimiento de modulación o tratamiento de al menos una enfermedad relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, como se conoce en la técnica o como se describe en el presente documento, usando al menos un anticuerpo para IL-23p19 de la presente invención, por ejemplo, administrando o poniendo en contacto la célula, tejido, órgano, animal o paciente con una cantidad terapéutica eficaz de anticuerpo para IL-23p19. En el presente documento se desvela un procedimiento de modulación o tratamiento de al menos una enfermedad relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente que incluye, pero no se limita a, al menos una de obesidad, una enfermedad inmunorrelacionada, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad infecciosa, una enfermedad maligna o una enfermedad neurológica.

En el presente documento se desvela un procedimiento de modulación o tratamiento de al menos una enfermedad inmunorrelacionada relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente que incluye, pero no se limita a, al menos una de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil de aparición sistémica, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, úlcera gástrica, artropatías seronegativas, osteoartritis, osteólisis, aflojamiento aséptico de implantes ortopédicos, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípidos, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, fibrosis pulmonar idiopática, vasculitis sistémica/granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, orquitis/procedimientos de inversión de la vasectomía, enfermedades alérgicas/atópicas, asma, rinitis alérgica, eccema, dermatitis alérgica de contacto, conjuntivitis alérgica, neumonitis por hipersensibilidad, trasplantes, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad de injerto frente a huésped, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome por septicemia, septicemia por Gram-positiva, septicemia por Gram-negativa, septicemia negativa en cultivo, septicemia fúngica, fiebre neutropénica, urosepticemia, meningococcemia, traumatismo/hemorragia, quemaduras, exposición a radiación ionizante, pancreatitis aguda, síndrome disneico del adulto, artritis reumatoide, hepatitis inducida por alcohol, patologías inflamatorias crónicas, sarcoidosis, patología de Crohn, anemia de células falciformes, diabetes, nefrosis, enfermedades atópicas, reacciones de hipersensibilidad, rinitis alérgica, fiebre del heno, rinitis perenne, conjuntivitis, endometriosis, asma, urticaria, anafilaxia sistémica, dermatitis, anemia perniciosa, enfermedad hemolítica, trombocitopenia, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de hígado, rechazo de trasplante de páncreas, rechazo de trasplante de pulmón, rechazo de trasplante de médula ósea (TMO), rechazo de aloinjerto de piel, rechazo de trasplante de cartílago, rechazo de injerto de hueso, rechazo de trasplante de intestino delgado, rechazo de implante de timo fetal, rechazo de trasplante paratiroideo, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, rechazo de aloinjerto, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, enfermedad de Graves, enfermedad de Raynaud, diabetes resistente a insulina tipo B, asma, miastenia grave, citotoxicidad mediada por anticuerpo, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y síndrome de cambios cutáneos), polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, síndrome de cambios cutáneos, síndrome antifosfolípidos, pénfigo, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, enfermedad idiopática de Addison, diabetes mellitus, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, vitíligo, vasculitis, síndrome de cardiomiopatía post-MI, hipersensibilidad de tipo IV, dermatitis de contacto, neumonitis por hipersensibilidad, rechazo de aloinjerto, granulomas debidos a organismos intracelulares, sensibilidad a fármacos, enfermedad metabólica/idiopática, de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina, retinopatía diabética, tiroiditis de Hashimoto, osteoporosis, evaluación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, cirrosis biliar primaria, tiroiditis, encefalomiелitis, caquexia, fibrosis quística, enfermedad pulmonar crónica neonatal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), linfocitosis hematofagocítica familiar, afecciones dermatológicas, psoriasis, alopecia, síndrome nefrótico, nefritis, nefritis glomerular, insuficiencia renal aguda, hemodiálisis, uremia, toxicidad, preeclampsia, terapia con okt3, terapia con anti-cd3, terapia con citocinas, quimioterapia, radioterapia (por ejemplo, que incluye, pero no se limita a, astenia, anemia, caquexia y similares), intoxicación crónica por salicilato y similares. Véanse, por ejemplo, the Merck Manual, 12^a-17^a ediciones, Merck & Company, Rahway, NJ (1972, 1977, 1982, 1987, 1992, 1999), Pharmacotherapy Handbook, Wells y col., eds., segunda edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (1998, 2000).

Se desvela en el presente documento un procedimiento de modulación o tratamiento de al menos una enfermedad cardiovascular en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, pero no se limita a, al menos una de síndrome de aturdimiento cardíaco, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia, síndrome coronario agudo, arteriosclerosis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad aterosclerótica diabética, hipertensión, hipertensión arterial, hipertensión

renovascular, síncope, choque, sífilis del aparato cardiovascular, insuficiencia cardíaca, cardiopatía pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, arritmias cardíacas, latidos ectópicos auriculares, aleteo auricular, fibrilación auricular (sostenida o paroxísmica), síndrome post-perfusión, respuesta de inflamación por derivación cardiopulmonar, taquicardia auricular caótica o multifocal, taquicardia regular de QRS estrecho, arritmias específicas, fibrilación ventricular, arritmias del haz de His, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de la rama del haz, trastornos isquémicos miocárdicos, enfermedad de las arterias coronarias, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, cardiomiopatía dilatada congestiva, cardiomiopatía restrictiva, enfermedades cardíacas valvulares, endocarditis, enfermedad pericárdica, tumores cardíacos, aneurismas aórticas y periféricas, disección aórtica, inflamación de la aorta, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos vasculares periféricos, trastornos arteriales oclusivos, enfermedad aterosclerótica periférica, tromboangeítis obliterante, trastornos arteriales periféricos funcionales, fenómeno y enfermedad de Raynaud, acrocianosis, eritromelalgia, enfermedades venosas, trombosis venosa, venas varicosas, fístula arteriovenosa, linfedema, lipedema, angina inestable, lesión por reperfusión, síndrome post-bomba, lesión por isquemia-reperfusión y similares. Un procedimiento tal puede comprender opcionalmente administrar una cantidad eficaz de una composición o composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de tal modulación, tratamiento o terapia.

Se desvela en el presente documento un procedimiento de modulación o tratamiento de al menos una enfermedad infecciosa relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, pero no se limita a, al menos una de: infección bacteriana aguda o crónica, procedimientos parasíticos o infecciosos agudos y crónicos, que incluyen infecciones bacterianas, virales y fúngicas, infección por VIH/neuropatía por VIH, meningitis, hepatitis (por ejemplo, A, B o C, o similares), artritis séptica, peritonitis, neumonía, epiglotitis, *E. coli* 0157:h7, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, malaria, fiebre del dengue hemorrágico, leishmaniosis, lepra, síndrome de choque tóxico, miositis estreptocócica, gangrena gaseosa, tuberculosis por *Mycobacterium*, *Mycobacterium avium* intracelular, neumonía por *Pneumocystis carinii*, enfermedad inflamatoria pélvica, orquitis/epididimitis, legionela, enfermedad de Lyme, gripe A, virus de Epstein-Barr, síndrome hemafagocítico asociado a virus, encefalitis viral/meningitis aséptica y similares.

Se desvela en el presente documento un procedimiento de modulación o tratamiento de al menos una enfermedad maligna relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, pero no se limita a, al menos una de: leucemia, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica aguda, LLA de linfocitos B, linfocitos T o FAB, leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielógena aguda, leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia de células pilosas, síndrome mielodisplásico (SMD), un linfoma, enfermedad de Hodgkin, un linfoma maligno, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, carcinoma colorrectal, carcinoma pancreático, carcinoma nasofaríngeo, histiocitosis maligna, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia de tumor maligno, tumores sólidos, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer sin poliposis hereditario, linfoma de Hodgkin, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, cáncer testicular, adenocarcinomas, sarcomas, melanoma maligno, hemangioma, enfermedad metastásica, resorción ósea relacionada con cáncer, y dolor de huesos relacionado con cáncer.

Un procedimiento de modulación o tratamiento de al menos una enfermedad neurológica relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, pero no se limita a, al menos una de: enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, jaqueca, complejo de SIDA-demencia, enfermedades desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple y mielitis transversa aguda; trastornos extrapiramidales y cerebelosos tales como lesiones del sistema corticoespinal; trastornos de los ganglios basales; trastornos del movimiento hiperkinéticos tales como enfermedad de Huntington y enfermedad senil; trastornos del movimiento inducidos por fármacos tales como aquellos inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC; trastornos del movimiento hipocinéticos tales como enfermedad de Parkinson; parálisis supranuclear progresiva; lesiones estructurales del cerebelo; degeneraciones espinocerebelosas tales como ataxia espinal, ataxia de Friedreich, degeneraciones corticales cerebelosas, degeneraciones de múltiples sistemas (Mencel, Dejerine-Thomas, Shy-Drager y Machado-Joseph); trastornos sistémicos (enfermedad de Refsum, abetalipoproteinemia, ataxia, telangiectasia y trastorno multisistémico mitocondrial); trastornos de núcleos desmielinizantes tales como esclerosis múltiple, mielitis transversal aguda; y trastornos de la unidad motora tales como atrofia muscular neurogénica (degeneración de células del asta anterior tales como esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal infantil y atrofia muscular espinal juvenil); enfermedad de Alzheimer; síndrome de Down en la madurez; enfermedad difusa por cuerpos de Lewy; demencia senil de tipo cuerpos de Lewy; síndrome de Wernicke-Korsakoff; alcoholismo crónico; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Hallervorden-Spatz; demencia pugilística; lesión neurotraumática (por ejemplo, lesión de la médula espinal, lesión cerebral, conmoción, conmoción repetitiva); dolor; dolor inflamatorio; autismo; depresión; accidente cerebrovascular; trastornos cognitivos; epilepsia; y similares. Se desvela en el presente documento un procedimiento tal que puede comprender opcionalmente administrar una cantidad eficaz de una composición o composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo para TNF o porción especificada o variante para una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de tal modulación, tratamiento o terapia. Véase, por ejemplo, the Merck Manual, 16^a

edición, Merck & Company, Rahway, NJ (1992).

Se desvela en el presente documento un procedimiento de modulación o tratamiento de al menos una herida, traumatismo o lesión de tejido relacionada con IL-23 o afección crónica relacionada, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente, que incluye, pero no se limita a, al menos una de: lesión corporal o un traumatismo asociado a cirugía bucal que incluye cirugía periodontal, extracción (extracciones) dental(es), tratamiento endodóntico, inserción de implantes dentales, aplicación y uso de prótesis dentales; o en el que la herida está seleccionada del grupo que consiste en heridas asépticas, heridas contusas, heridas incisas, heridas laceradas, heridas no penetrantes, heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas por punción, heridas sépticas, infartos y heridas subcutáneas; o en el que la herida está seleccionada del grupo que consiste en úlceras isquémicas, úlceras de decúbito, fístulas, picaduras graves, quemaduras térmicas y heridas de sitios donantes; o en el que la herida es una herida aftosa, una herida traumática o una herida asociada a herpes.

Las heridas y/o úlceras normalmente se encuentran sobresaliendo de la piel o sobre una superficie mucosa o como resultado de un infarto en un órgano ("accidente cerebrovascular"). Una herida puede ser un resultado de un defecto o una lesión de tejido blando o de una afección subyacente. En el presente contexto, el término "piel" se refiere a la superficie más externa del cuerpo de un animal, que incluye un ser humano, y engloba piel intacta o casi intacta, además de una superficie de la piel lesionada. El término "mucosa" se refiere a mucosa no lesionada o lesionada de un animal, tal como un ser humano, y puede ser la mucosa oral, bucal, aural, nasal, de pulmón, ojo, gastrointestinal, vaginal o rectal.

En el presente contexto, el término "herida" indica una lesión corporal con alteración de la integridad normal de las estructuras de tejido. El término también pretende englobar los términos "llaga", "lesión", "necrosis" y "úlceras". Normalmente, el término "llaga" es un término popular para casi cualquier lesión de la piel o membranas mucosas y el término "úlceras" es un defecto local, o excavación, de la superficie de un órgano o tejido, que se produce por la muda de tejido necrótico. La lesión se refiere generalmente a cualquier defecto de tejido. La necrosis está relacionada con tejido muerto resultante de infección, lesión, inflamación o infartos.

El término "herida" usado en el presente contexto indica cualquier herida (véase más adelante para una clasificación de heridas) y en cualquier fase particular en el proceso de curación, que incluye la etapa antes de que se haya iniciado cualquier curación o incluso antes de que se haga una herida específica como una incisión quirúrgica (tratamiento profiláctico). Ejemplos de heridas que pueden prevenirse y/o tratarse son, por ejemplo, heridas asépticas, heridas contusas, heridas incisas, heridas laceradas, heridas no penetrantes (es decir, heridas en las que no hay alteración de la piel, pero hay lesión a las estructuras subyacentes), heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas por punción, heridas sépticas, heridas subcutáneas, etc. Ejemplos de llagas son escaras de decúbito, aftas, llagas de cromo, calenturas, úlceras de decúbito, etc. Ejemplos de úlceras son, por ejemplo, una úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera gotosa, úlcera diabética, úlcera isquémica hipertensora, úlcera por estasis, úlcera crónica de la pierna (úlcera venosa), úlcera sublingual, úlcera submucosa, úlcera sintomática, úlcera trófica, úlcera tropical y úlcera venéreas, por ejemplo, producidas por gonorrea (incluyendo uretritis, endocervicitis y proctitis). Afecciones relacionadas con heridas o llagas que pueden tratarse satisfactoriamente son quemaduras, carbunco, tétanos, gangrena gaseosa, escarlatina, erisipelas, sicosis de la barba, foliculitis, impétigo contagioso o impétigo bulloso, etc. Hay frecuentemente un cierto solapamiento entre el uso de los términos "herida" y "úlceras" y "herida" y "llaga" y, además, los términos se usan frecuentemente al azar. Por tanto, como se ha mencionado anteriormente, en el presente contexto el término "herida" engloba los términos "úlceras", "lesión", "llaga" e "infarto" y los términos se usan indiscriminadamente, a menos que se indique lo contrario.

Los tipos de heridas que van a tratarse también incluyen (i) heridas generales, tales como, por ejemplo, heridas quirúrgicas, traumáticas, infecciosas, isquémicas, térmicas, químicas y bullosas; (ii) heridas específicas para la cavidad bucal, tales como, por ejemplo, heridas post-extracción, heridas endodónticas, especialmente a propósito del tratamiento de quistes y abscesos, úlceras y lesiones de origen bacteriano, viral o autoinmunitario, heridas mecánicas, químicas, térmicas, infecciosas y liquenoides; úlceras por herpes, estomatitis aftosa, gingivitis ulcerativa necrotizante aguda y síndrome de la boca ardientes son ejemplos específicos; y (iii) heridas sobre la piel, tales como, por ejemplo, neoplasia, quemaduras (por ejemplo, químicas, térmicas), lesiones (bacterianas, virales, autoinmunitarias), picaduras e incisiones quirúrgicas. Otra forma de clasificar las heridas es como (i) pequeña pérdida de tejido debida a incisiones quirúrgicas, abrasiones menores y picaduras menores, o como (ii) pérdida de tejido significativa. El último grupo incluye úlceras isquémicas, úlceras de decúbito, fístulas, laceraciones, picaduras graves, quemaduras térmicas y heridas de sitio donante (en tejidos blandos y duros) e infartos.

Otras heridas que son de importancia son heridas como úlceras isquémicas, úlceras de decúbito, fístulas, picaduras graves, quemaduras térmicas y heridas de sitio donante. Las úlceras isquémicas y úlceras de decúbito son heridas que normalmente solo se curan muy lentamente y especialmente en tales casos un proceso de curación mejorado y más rápido es por supuesto de gran importancia para el paciente. Además, los costes implicados en el tratamiento de pacientes que padecen tales heridas son sustancialmente reducidos cuando la curación mejora y tiene lugar más rápidamente.

Las heridas de sitio donante son heridas que, por ejemplo, se producen a propósito de la extracción de tejido duro de una parte del cuerpo a otra parte del cuerpo, por ejemplo, a propósito de trasplante. Las heridas resultantes de tales operaciones son muy dolorosas y una curación mejorada es, por tanto, lo más valioso. El término "piel" se usa en un sentido muy amplio que engloba la capa epidérmica de la piel y - en aquellos casos en los que la superficie de la piel está más o menos lesionada - también la capa dérmica de la piel. Aparte del estrato córneo, la capa epidérmica de la piel es la capa externa (epitelial) y la capa de tejido conjuntivo más profunda de la piel se llama la dermis.

También se desvela un procedimiento de modulación o tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y neuritis óptica, entre las otras enfermedades enumeradas anteriormente como relacionadas con IL-23, en una célula, tejido, órgano, animal o paciente que incluyen, pero no se limitan a, al menos una de enfermedad inmunorrelacionada, enfermedad cardiovascular, enfermedad infecciosa, maligna y/o neurológica. Un procedimiento tal puede comprender opcionalmente administrar una cantidad eficaz de al menos una composición o composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de tal modulación, tratamiento o terapia.

Cualquier procedimiento desvelado en el presente documento puede comprender administrar una cantidad eficaz de una composición o composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de tal modulación, tratamiento o terapia. Un procedimiento tal puede comprender opcionalmente además co-administración o terapia de combinación para tratar tales enfermedades o trastornos, en el que la administración de dicho al menos un anticuerpo anti-IL-23p19, porción especificada o variante del mismo comprende además administrar, antes, simultáneamente y/o después, al menos uno seleccionado de al menos un antagonista de TNF (por ejemplo, pero no se limita a, un producto químico de TNF o antagonista de proteína, anticuerpo monoclonal o policlonal de TNF o fragmento, un receptor de TNF soluble (por ejemplo, p55, p70 o p85) o fragmento, polipéptidos de fusión de los mismos, o un antagonista de TNF de molécula pequeña, por ejemplo, proteína de unión a TNF I o II (TBP-I o TBP-II), nerelimonmab, infliximab, etanercept (Enbrel™), adalimumab (Humira™), CDP-571, CDP-870, afelimomab, lenercept, y similares), un antirreumático (por ejemplo, metotrexato, auranofina, aurotioglucosa, azatioprina, tiomalato de oro y sodio, sulfato de hidroxiclороquina, leflunomida, sulfasalazina), un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueante neuromuscular, un antimicrobiano (por ejemplo, aminoglucósido, un antifúngico, un antiparasítico, un antivírico, un carbapenem, cefalosporina, una fluoroquinolona, un macrólido, una penicilina, una sulfonamida, una tetraciclina, otro antimicrobiano), un antipsoriásico, un corticosteroide, un esteroide anabólico, un agente relacionado con la diabetes, un mineral, un nutritivo, un agente tiroideo, una vitamina, una hormona relacionada con el calcio, un antidiarréico, un antitusivo, un antiemético, un antiulceroso, un laxante, un anticoagulante, una eritropoyetina (por ejemplo, epoetina alfa), un filgrastim (por ejemplo, G-CSF, Neupogen), un sargramostim (GM-CSF, Leukine), una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor (por ejemplo, basiliximab, ciclosporina, daclizumab), una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo hormonal, un modulador de receptores estrogénicos, un midriático, un ciclopéptico, un agente alquilante, un antimetabolito, un inhibidor mitótico, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, agente antimaniaco, un antipsicótico, un ansiolítico, un hipnótico, un simpatomimético, un estimulante, donepezilo, tacrina, una medicación para el asma, un beta-agonista, un esteroide inhalado, un inhibidor de leucotrieno, una metilxantina, una cromolina, una epinefrina o análogo, dornasa alfa (Pulmozyme), una citocina o un antagonista de citocina. Dosificaciones adecuadas son muy conocidas en la técnica. Véanse, por ejemplo, Wells y col., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, CT (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000); *Nursing 2001 Handbook of Drugs*, 21ª edición, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; *Health Professional's Drug Guide 2001*, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ.

Antagonistas de TNF adecuados para composiciones, terapia de combinación, co-administración, dispositivos y/o procedimientos de la presente invención (que comprenden además al menos un anticuerpo, porción especificada y variante de del mismo, de la presente invención), incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-TNF (por ejemplo, al menos un antagonista de TNF como se define anteriormente), fragmentos de unión a antígeno de los mismos y moléculas de receptor que se unen específicamente a TNF; compuestos que previenen y/o inhiben la síntesis de TNF, liberación de TNF o su acción sobre células diana tales como talidomida, tenidap, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, pentoxifilina y rolipram), agonistas de receptores de adenosina A2b y potenciadores de receptores de adenosina A2b; compuestos que previenen y/o inhiben la señalización de receptores de TNF tales como inhibidores de proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAP); compuestos que bloquean y/o inhiben la escisión de TNF de la membrana tales como inhibidores de metaloproteinasas; compuestos que bloquean y/o inhiben actividad de TNF tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (por ejemplo, captopril); y compuestos que bloquean y/o inhiben la producción y/o síntesis de TNF tales como inhibidores de cinasas MAP.

Como se usa en el presente documento, un "anticuerpo para factor de necrosis tumoral", "anticuerpo para TNF", "anticuerpo para TNF α ", o fragmento, disminuye, bloquea, inhibe, deroga o interfiere con la actividad de TNF α *in vitro*, *in situ* y/o, preferentemente, *in vivo*. Por ejemplo, un anticuerpo humano para TNF adecuado puede unirse a TNF α e incluye anticuerpos anti-TNF, fragmentos de unión a antígeno de los mismos y mutantes o dominios

especificados de los mismos que se unen específicamente a TNF α . Un anticuerpo de TNF adecuado o fragmento también puede disminuir, bloquear, derogar, interferir, prevenir y/o inhibir la síntesis de ARN, ADN o proteína de TNF, liberación de TNF, señalización de receptores de TNF, escisión de TNF de membrana, actividad de TNF, producción y/o síntesis de TNF.

5 Un ejemplo de un anticuerpo para TNF o antagonista es el anticuerpo quimérico cA2. Ejemplos adicionales de anticuerpos anti-TNF monoclonales que pueden usarse se describen en la materia (véanse, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5.231.024; Möller, A. y col., *Cytokine* 2(3):162-169 (1990); solicitud de EE.UU. n° 07/943.852 (presentada el 11 de septiembre de 1992); Rathjen y col., publicación internacional n° WO 91/02078 (publicada el 21 de febrero de 1991); Rubin y col., publicación de patente EPO n° 0 218 868 (publicada el 22 de abril de 1987); Yone y col., publicación de patente EPO n° 0 288 088 (26 de octubre de 1988); Liang y col., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 137:847-854 (1986); Meager y col., *Hybridoma* 6:305-311 (1987); Fendly y col., *Hybridoma* 6:359-369 (1987); Bringman y col., *Hybridoma* 6:489-507 (1987); y Hirai y col., *J. Immunol. Meth.* 96:57-62 (1987).

15 **Moléculas de receptores de TNF**

Moléculas de receptores de TNF preferidas útiles en la presente invención son aquellas que se unen a TNF α con alta afinidad (véase, por ejemplo, Feldmann y col., publicación internacional n° WO 92/07076 (publicada el 30 de abril de 1992); Schall y col., *Cell* 61:361-370 (1990); y Loetscher y col., *Cell* 61:351-359 (1990)) y opcionalmente poseen baja inmunogenicidad. En particular, los receptores de TNF de 55 kDa (p55 TNF-R) y 75 kDa (p75 TNF-R) de la superficie celular son útiles en la presente invención. Formas truncadas de estos receptores, que comprenden los dominios extracelulares (ECD) de los receptores o porciones funcionales de los mismos (véase, por ejemplo, Corcoran y col., *Eur. J. Biochem.* 223:831-840 (1994)), también son útiles. Formas truncadas de los receptores de TNF, que comprenden el ECD, se han detectado en orina y suero como proteínas de unión inhibitoras de TNF α de 30 kDa y 40 kDa (Engelmann, H. y col., *J. Biol. Chem.* 265:1531-1536 (1990)). Las moléculas multímeras de receptores de TNF y moléculas de fusión de inmunorreceptores de TNF, y derivados y fragmentos o porciones de los mismos, son ejemplos adicionales de moléculas de receptores de TNF que son útiles en los procedimientos y composiciones de la presente invención.

30 Las moléculas multímeras de receptores de TNF comprenden toda o una porción funcional de la ECD de dos o más receptores de TNF ligados por uno o más conectores de polipéptido u otros conectores de no péptido, tales como polietilenglicol (PEG). Un ejemplo de una molécula de fusión de inmunorreceptores de TNF tal es la proteína de fusión de receptor de TNF/IgG. Las moléculas de fusión de inmunorreceptores de TNF y procedimientos para su producción se han descrito en la materia (Lesslauer y col., *Eur. J. Immunol.* 21:2883-2886 (1991); Ashkenazi y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10535-10539 (1991); Peppel y col., *J. Exp. Med.* 174:1483-1489 (1991); Kolls y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:215-219 (1994); Butler y col., *Cytokine* 6(6):616-623 (1994); Baker y col., *Eur. J. Immunol.* 24:2040-2048 (1994); Beutler y col., patente de EE.UU. n° 5.447.851; y solicitud de EE.UU. n° 08/442.133 (presentada el 16 de mayo de 1995), cada una de las cuales referencias se incorporan completamente en el presente documento por referencia). Procedimientos de producción moléculas de fusión de inmunorreceptores también pueden encontrarse en Capon y col., patente de EE.UU. n° 5.116.964; Capon y col., patente de EE.UU. n° 5.225.538; y Capon y col., *Nature* 337:525-531 (1989).

45 Las citocinas incluyen cualquier citocina conocida. Véase, por ejemplo, CopewithCytokines.com. Los antagonistas de citocinas incluyen, pero no se limitan a, cualquier anticuerpo, fragmento o mimético, cualquier receptor soluble, fragmento o mimético, cualquier antagonista de molécula pequeña, o cualquier combinación de los mismos.

Tratamientos terapéuticos

50 Cualquier procedimiento de los desvelados en el presente documento puede comprender un procedimiento de tratamiento de un trastorno mediado por IL-23 que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición o composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 a una célula, tejido, órgano, animal o paciente en necesidad de tal modulación, tratamiento o terapia. Un procedimiento tal puede comprender opcionalmente además co-administración o terapia de combinación para tratar tales enfermedades o trastornos, en el que la administración de dicho al menos un anticuerpo anti-IL-23p19, porción especificada o variante del mismo comprende además administrar antes, simultáneamente y/o después al menos uno seleccionado de un fármaco antiinfeccioso, un fármaco para el aparato cardiovascular (CV), un fármaco para el sistema nervioso central (CNS), un fármaco para el sistema nervioso autónomo (SNA), un fármaco para las vías respiratorias, un fármaco para el tracto gastrointestinal (GI), un fármaco hormonal, un fármaco para el equilibrio en fluidos o electrolitos, un fármaco hematológico, un antineoplásico, un fármaco para inmunomodulación, un fármaco oftálmico, ótico o nasal, un fármaco tópico, un fármaco nutricional o similares, al menos un antagonista de TNF (por ejemplo, pero no se limita a, un anticuerpo de TNF o fragmento, un receptor de TNF soluble o fragmento, proteínas de fusión de los mismos, o un antagonista de TNF de molécula pequeña), un antirreumático (por ejemplo, metotrexato, auranofina, aurotioglucosa, azatioprina, etanercept, tiomalato de oro y sodio, sulfato de hidroxiclороquina, leflunomida, sulfasalazina), un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un

analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueante neuromuscular, un antimicrobiano (por ejemplo, aminoglucósido, un antifúngico, un antiparasítico, un antivírico, un carbapenem, cefalosporina, una fluroquinolona, un macrólido, una penicilina, una sulfonamida, una tetraciclina, otro antimicrobiano), un antipsoriásico, un corticosteroide, un esteroide anabólico, un agente relacionado con la diabetes, un mineral, un nutritivo, un agente tiroideo, una vitamina, una hormona relacionada con el calcio, un antidiarréico, un antitusivo, un antiemético, un antiulceroso, un laxante, un anticoagulante, una eritropoyetina (por ejemplo, epoetina alfa), un filgrastim (por ejemplo, G-CSF, Neupogen), un sargramostim (GM-CSF, Leukine), una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor (por ejemplo, basiliximab, ciclosporina, daclizumab), una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo hormonal, un modulador de receptores estrogénicos, un midriático, un cicloplégico, un agente alquilante, un antimetabolito, un inhibidor mitótico, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, agente antimaniaco, un antipsicótico, un ansiolítico, un hipnótico, un simpatomimético, un estimulante, donepezilo, tacrina, una medicación para el asma, un beta-agonista, un esteroide inhalado, un inhibidor de leucotrieno, una metilxantina, una cromolina, una epinefrina o análogo, dornasa alfa (Pulmozyme), una citocina o un antagonista de citocina. Tales fármacos son muy conocidos en la técnica, que incluyen formulaciones, indicaciones, dosificación y administración para cada uno presentado en el presente documento (véase, por ejemplo, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21ª edición, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells y col., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT).

Normalmente, el tratamiento de afecciones patológicas se efectúa administrando una cantidad eficaz o dosificación de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19, composición que asciende a, en promedio, un intervalo de al menos aproximadamente 0,01 a 500 miligramos de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 por kilogramo de paciente por dosis, y, preferentemente de al menos aproximadamente 0,1 a 100 miligramos de anticuerpo/kilogramo de paciente por administración única o múltiple, dependiendo de la actividad específica del agente activo contenido en la composición. Alternativamente, la concentración en suero eficaz puede comprender 0,1-5000 µg/ml de concentración en suero por administración única o múltiple. Dosificaciones adecuadas son conocidas para los médicos y, por supuesto, dependen del estado de enfermedad particular, actividad específica de la composición que se administra y el paciente particular que se somete a tratamiento. En algunos casos, para lograr la cantidad terapéutica deseada, puede ser necesario proporcionar administraciones repetidas, es decir, administraciones individuales repetidas de una dosis monitorizada o medida particular, en las que las administraciones individuales se repiten hasta que se logra la dosis diaria o efecto deseado.

Dosis preferidas pueden incluir opcionalmente aproximadamente 0,1-99 y/o 100-500 mg/kg/administración, o cualquier intervalo, valor o fracción de los mismos, o para lograr una concentración en suero de aproximadamente 0,1-5000 µg/ml de concentración en suero por administración única o múltiple, o cualquier intervalo, valor o fracción de los mismos. Un intervalo de dosificación preferido para el anticuerpo anti-IL-23p19 de la presente invención es de aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 3, aproximadamente 6 o aproximadamente 12 mg/kg de peso corporal del paciente.

Alternativamente, la dosificación administrada puede variar dependiendo de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del agente particular, y su modo y vía de administración; edad, salud y peso del receptor; naturaleza y grado de los síntomas, tipo de tratamiento simultáneo, frecuencia de tratamiento y el efecto deseado. Normalmente, una dosificación de principio activo puede ser aproximadamente 0,1 a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal. Generalmente, 0,1 a 50, y, preferentemente 0,1 a 10 miligramos por kilogramo por administración o en forma de liberación sostenida es eficaz para obtener resultados deseados.

Como ejemplo no limitante, el tratamiento de seres humanos o animales puede proporcionarse como una dosificación de una vez o periódica de al menos un anticuerpo de la presente invención, aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg o cualquier intervalo, valor o fracción de los mismos por día, o al menos uno del día 1-40, o alternativamente o adicionalmente, al menos uno de la semana 1-52, o alternativamente o adicionalmente, al menos uno de 1-20 años, o cualquier combinación de los mismos, usando dosis única, de infusión o repetidas.

Formas de dosificación (composición) adecuadas para administración interna generalmente contienen de aproximadamente 0,001 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de principio activo por unidad o recipiente. En estas composiciones farmacéuticas, el principio activo estará generalmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5-99,999 % en peso basado en el peso total de la composición.

Para administración parenteral, el anticuerpo puede formularse como una disolución, suspensión, emulsión, partícula, polvo o polvo liofilizado en asociación, o proporcionado por separado, con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales vehículos son agua, solución salina, disolución de Ringer, disolución de dextrosa y aproximadamente 1-10 % de albúmina de suero humano. También pueden usarse liposomas y vehículos no acuosos, tales como aceites no volátiles. El vehículo o polvo liofilizado puede contener aditivos que mantienen la isotonicidad (por ejemplo, cloruro sódico, manitol) y estabilidad química (por ejemplo, tampones y conservantes). La formulación se esteriliza por técnicas conocidas o adecuadas.

Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en la edición más reciente de Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, un texto de referencia estándar en este campo.

Administración alternativa

Muchos modos conocidos y desarrollados pueden usarse para administrar cantidades farmacéuticamente eficaces de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 según la presente invención. Aunque se usa la administración pulmonar en la siguiente descripción, pueden usarse otros modos de administración con resultados adecuados. Anticuerpos para IL-23p19 de la presente invención pueden administrarse en un vehículo, como una disolución, emulsión, coloide o suspensión, o como un polvo seco, usando cualquiera de una variedad de dispositivos y procedimientos adecuados para administración por inhalación u otros modos descritos aquí dentro o conocidos en la técnica.

Formulaciones parenterales y administración

Las formulaciones para administración parenteral pueden contener como excipientes comunes agua estéril o solución salina, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, naftalenos hidrogenados y similares. Suspensiones acuosas o aceitosas para inyección pueden prepararse usando un emulsionante apropiado o humidificador y un agente de suspensión, según procedimientos conocidos. Agentes para inyección pueden ser un agente de dilución no administrable por vía oral no tóxico tal como disolución acuosa, una disolución inyectable estéril o suspensión en un disolvente. Como vehículo o disolvente utilizable se permiten agua, disolución de Ringer, solución salina isotónica, etc.; como disolvente o disolvente de suspensión habitual, aceite no volátil estéril puede usarse. Para estos fines puede usarse cualquier tipo de aceite y ácido graso no volátil, que incluye aceites grasos o ácidos grasos naturales o sintéticos o semisintéticos; mono- o di- o triglicéridos naturales o sintéticos o semisintéticos. La administración parental se conoce en la técnica e incluye, pero no se limita a, medios convencionales de inyecciones, un dispositivo de inyección sin aguja presurizado con gas como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.851.198, y un dispositivo perforador láser como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.839.446.

Administración alternativa

La divulgación se refiere además a la administración de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 por medios parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intrarticular, intrabronquial, intrabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelular, intracerebeloso, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraóseo, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretiniano, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, intralesional, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal o transdérmico. Al menos una composición de anticuerpo anti-IL-23p19 puede prepararse para su uso para administración parenteral (subcutánea, intramuscular o intravenosa) o cualquier otra administración, particularmente en forma de disoluciones o suspensiones líquidas; para su uso en administración vaginal o rectal, particularmente en formas semisólidas tales como, pero no se limitan a, cremas y supositorios; para administración bucal o sublingual tal como, pero no se limitan a, en forma de comprimidos o cápsulas; o intranasalmente tal como, pero no se limitan a, la forma de polvos, gotas nasales o aerosoles o ciertos agentes; o transdérmicamente, tal como, no limitado a, un gel, pomada, loción, suspensión o sistema de administración por parche con potenciadores químicos tales como sulfóxido de dimetilo para tanto modificar la estructura de la piel como para aumentar la concentración de fármaco en el parche transdérmico (Junginger y col. en "Drug Permeation Enhancement"; Hsieh, D. S., Eds., pp. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994), o con agentes de oxidación que permiten la aplicación de formulaciones que contienen proteínas y péptidos sobre la piel (documento WO 98/53847), o aplicaciones de campos eléctricos para crear rutas de transporte transitorias tales como electroporación, o para aumentar la movilidad de fármacos cargados por la piel, tal como iontoforesis, o aplicación de ultrasonidos, tal como sonoforesis (patentes de EE.UU. n° 4.309.989 y 4.767.402).

Administración pulmonar/nasal

Para administración pulmonar, preferentemente, al menos una composición de anticuerpo anti-IL-23p19 se administra en un tamaño de partícula eficaz para alcanzar las vías respiratorias inferiores del pulmón o senos. Al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 puede administrarse por cualquiera de una variedad de dispositivos de inhalación o nasales conocidos en la técnica para administración de un agente terapéutico por inhalación. Estos dispositivos que pueden depositar formulaciones aerosolizadas en la cavidad del seno o alvéolos de un paciente incluyen inhaladores de dosis medida, nebulizadores, generadores de polvo seco, pulverizadores y similares. Otros dispositivos adecuados para dirigir la administración pulmonar o nasal de anticuerpos también se conocen en la técnica. Todos aquellos dispositivos pueden usar formulaciones adecuadas para la administración para la dispensión de anticuerpo en un aerosol. Tales aerosoles pueden estar compuestos por tanto disoluciones (tanto acuosas como no acuosas) como partículas sólidas.

Los inhaladores de dosis medidas, como el inhalador de dosis medidas Ventolin[®], normalmente usan un gas propulsor y requieren la activación durante la inspiración (véase, por ejemplo, los documentos WO 94/16970, WO 98/35888). Inhaladores de polvo seco como Turbuhaler[™] (Astra), Rotahaler[®] (Glaxo), Diskus[®] (Glaxo), inhalador Spiros[™] (Dura), dispositivos comercializados por Inhale Therapeutics y el inhalador de polvo Spinhalador[®] (Fisons), usan activación por la respiración de un polvo mixto (documentos US 4668218 Astra, EP 237507 Astra, WO 97/25086 Glaxo, WO 94/08552 Dura, US 5458135 Inhale, WO 94/06498 Fisons). Los nebulizadores como AERx[™] Aradigm, el nebulizador Ultravent[®] (Mallinckrodt) y el nebulizador Acorn II[®] (Marquest Medical Products) (documentos US 5404871 Aradigm, WO 97/22376), producen aerosoles de disoluciones, mientras que los inhaladores de dosis medida, inhaladores de polvo seco, etc., generan aerosoles de partículas pequeñas. Estos ejemplos específicos de dispositivos de inhalación comercialmente disponibles pretenden ser representativos de dispositivos específicos.

Preferentemente, una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 se administra por un inhalador de polvo seco o un pulverizador. Hay varias características deseables de un dispositivo de inhalación para administrar al menos un anticuerpo de la presente invención. Por ejemplo, la administración por el dispositivo de inhalación es ventajosamente fidedigna, reproducible y precisa. El dispositivo de inhalación puede administrar opcionalmente pequeñas partículas secas, por ejemplo, inferiores a aproximadamente 10 μm , preferentemente aproximadamente 1-5 μm , para la buena respirabilidad.

Administración de composiciones de anticuerpos para IL-23p19 como espray

Puede producirse un espray que incluye la composición de anticuerpos para IL-23p19 obligando a pasar una suspensión o disolución de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 a través de una boquilla bajo presión. El tamaño y configuración de la boquilla, la presión aplicada y la tasa de alimentación de líquido pueden elegirse para lograr la salida y tamaño de partícula deseado. Puede producirse un electroespray, por ejemplo, por un campo eléctrico a propósito de un capilar o alimentación por boquilla. Ventajosamente, las partículas de al menos una composición de anticuerpos anti-IL-23p19 administrada por un pulverizador tienen un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 10 μm , preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , y, lo más preferentemente, aproximadamente 2 μm a aproximadamente 3 μm .

Las formulaciones de al menos una composición de anticuerpos anti-IL-23p19 adecuada para su uso con un pulverizador normalmente incluyen composición de anticuerpos en una disolución acuosa a una concentración de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de al menos una composición de anticuerpos anti-IL-23p19 por ml de disolución o mg/gm, o cualquier intervalo, valor o fracción en ella. La formulación puede incluir agentes, tales como un excipiente, un tampón, un agente de isotonicidad, un conservante, un tensioactivo y, preferentemente, cinc. La formulación también puede incluir un excipiente o agente para la estabilización de la composición de anticuerpos, tal como un tampón, un agente reductor, una proteína voluminosa o un hidrato de carbono. Proteínas voluminosas útiles en formular las composiciones de anticuerpos incluyen albúmina, protamina o similares. Hidratos de carbono típicos útiles en formular las composiciones de anticuerpos incluyen sacarosa, manitol, lactosa, trehalosa, glucosa o similares. La formulación de la composición de anticuerpos también puede incluir un tensioactivo, que puede reducir o prevenir la agregación inducida por la superficie de la composición de anticuerpos producida por atomización de la disolución en la formación de un aerosol. Pueden emplearse diversos tensioactivos convencionales, tales como ésteres y alcoholes de ácidos grasos de polioxietileno, y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitol. Las cantidades oscilarán generalmente entre el 0,001 y el 14 % en peso de la formulación. Tensioactivos especialmente preferidos son monooleato de polioxietilensorbitano, polisorbato 80, polisorbato 20 o similares. También pueden incluirse en la formulación agentes adicionales conocidos en la técnica para la formulación de una proteína, tal como anticuerpos para IL-23p19, o porciones o variantes especificadas.

Administración de composiciones de anticuerpos para IL-23p19 por un nebulizador

Las composiciones de anticuerpos pueden administrarse por un nebulizador, tal como nebulizador de chorro o un nebulizador ultrasónico. Normalmente, en un nebulizador de chorro se usa una fuente de aire comprimido para crear un chorro de aire a alta velocidad a través de un orificio. A medida que el gas se expande más allá de la boquilla, se crea una región de baja presión, que extrae una disolución de composición de anticuerpos a través de un tubo capilar conectado a un depósito de líquido. La corriente de líquido del tubo capilar es cizallada en filamentos y gotitas inestables a medida que sale del tubo, creando el aerosol. Puede emplearse una variedad de configuraciones, velocidades de flujo y tipos de deflectores para lograr las características de rendimiento mejoradas de un nebulizador de chorro dado. En un nebulizador ultrasónico se usa energía eléctrica de alta frecuencia para crear energía mecánica vibracional, normalmente empleando un transductor piezoeléctrico. Esta energía se transmite a la formulación de composición de anticuerpos tanto directamente como mediante un fluido de acoplamiento, creando un aerosol que incluye la composición de anticuerpos. Ventajosamente, las partículas de composición de anticuerpos administradas por un nebulizador tienen un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 10 μm , preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , y, lo más preferentemente, aproximadamente 2 μm a aproximadamente 3 μm .

Las formulaciones de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 adecuadas para su uso con un nebulizador, tanto de chorro como ultrasónico, normalmente incluyen una concentración de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de al menos una proteína de anticuerpo anti-IL-23p19 por ml de disolución. La formulación puede incluir agentes, tales como un excipiente, un tampón, un agente de isotonicidad, un conservante, un tensioactivo y, preferentemente, cinc. La formulación también puede incluir un excipiente o agente para la estabilización de la al menos una composición de anticuerpos anti-IL-23p19, tal como un tampón, un agente reductor, una proteína voluminosa o un hidrato de carbono. Proteínas voluminosas útiles en formular al menos una composición de anticuerpos anti-IL-23p19 incluyen albúmina, protamina o similares. Hidratos de carbono típicos útiles en formular al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 incluyen sacarosa, manitol, lactosa, trehalosa, glucosa, o similares. La al menos una formulación de anticuerpos anti-IL-23p19 también puede incluir un tensioactivo, que puede reducir o prevenir la agregación inducida por la superficie del al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 producido por la atomización de la disolución en la formación de un aerosol. Pueden emplearse diversos tensioactivos convencionales, tales como ésteres y alcoholes de ácidos grasos de polioxietileno, y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitol. Las cantidades oscilarán generalmente entre el 0,001 y el 14 % en peso de la formulación. Tensioactivos especialmente preferidos para los fines de la presente invención son monooleato de polioxietilensorbitano, polisorbato 80, polisorbato 20 o similares. También pueden incluirse en la formulación agentes adicionales conocidos en la técnica para la formulación de una proteína, tal como proteína de anticuerpo.

Administración de composiciones de anticuerpos para IL-23p19 por un inhalador de dosis medida

En un inhalador de dosis medida (MDI), un propulsor, al menos un anticuerpo anti-IL-23p19, y cualquier excipiente u otro aditivo, están contenidos en un bote como una mezcla que incluye un gas comprimido licuado. La activación de la válvula dosificadora libera la mezcla como un aerosol, preferentemente que contiene partículas en el intervalo de tamaño inferior a aproximadamente 10 μm , preferentemente aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y, lo más preferentemente, aproximadamente 2 μm a aproximadamente 3 μm . El tamaño de partícula de aerosol deseado puede obtenerse empleando una formulación de composición de anticuerpos producida por diversos procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia, que incluyen molienda por chorro, secado por pulverización, condensación en el punto crítico o similares. Inhaladores de dosis medida preferidos incluyen aquellos fabricados por 3M o Glaxo y que emplean un propulsor de hidrofluorocarburo. Las formulaciones de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 para su uso con un dispositivo inhalador de dosis medida incluirán generalmente un polvo finamente dividido que contiene al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 como suspensión en un medio no acuoso, por ejemplo, suspenso en un propulsor con la ayuda de un tensioactivo. El propulsor puede ser cualquier material convencional empleado para este fin, tal como clorofluorocarburo, un hidroclorofluorocarburo, un hidrofluorocarburo o un hidrocarburo, que incluye triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, HFA-134a (hidrofluoroalcano-134a), o HFA-227 (hidrofluoroalcano-227). Preferentemente, el propulsor es un hidrofluorocarburo. El tensioactivo puede elegirse para estabilizar el al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 como una suspensión en el propulsor, para proteger el agente activo contra la degradación química y similares. Tensioactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitano, lecitina de soja, ácido oleico o similares. En algunos casos se prefieren aerosoles en disolución usando disolventes, tales como etanol. Agentes adicionales conocidos en la técnica para la formulación de una proteína también pueden incluirse en la formulación. Un experto habitual en la materia reconocerá que los procedimientos de la presente invención pueden lograrse por administración pulmonar de al menos una composición de anticuerpos anti-IL-23p19 mediante dispositivos no descritos en el presente documento.

Formulaciones orales y administración

Las formulaciones para administración por vía oral se basan en la co-administración de adyuvantes (por ejemplo, resorcinoles y tensioactivos no iónicos, tales como éter oleílico de polioxietileno y éter de n-hexadecilpolietileno) para aumentar artificialmente la permeabilidad de las paredes intestinales, además de la co-administración de inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de la tripsina pancreática, diisopropilfluorofosfato (DFF) y trasilol) para inhibir la degradación enzimática. Formulaciones para la administración de agentes hidrófilos que incluyen proteínas y anticuerpos y una combinación de al menos dos tensioactivos previstos para administración oral, bucal, mucosal, nasal, pulmonar, vaginal transmembrana o rectal se enseñan en el documento U.S. 6.309.663. El compuesto constituyente activo de la forma de dosificación tipo sólido para administración por vía oral puede mezclarse con al menos un aditivo, que incluye sacarosa, lactosa, celulosa, manitol, trehalosa, rafinosa, maltitol, dextrano, almidones, agar, arginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábiga, gelatina, colágeno, caseína, albúmina, polímero sintético o semisintético, y glicérido. Estas formas de dosificación también pueden contener otro(s) tipo(s) de aditivos, por ejemplo, agente de dilución inactivo, lubricante, tal como estearato de magnesio, parabeno, agente conservante, tal como ácido sórbico, ácido ascórbico, α -tocoferol, antioxidante tal como cisteína, disgregante, aglutinante, espesante, agente de tamponamiento, edulcorante, aromatizante, perfumante, etc.

Los comprimidos y píldoras pueden procesarse adicionalmente en preparaciones con recubrimiento entérico. Las preparaciones líquidas para administración por vía oral incluyen emulsión, jarabe, elixir, suspensión y preparaciones en disolución permisibles para uso médico. Estas preparaciones pueden contener agentes de dilución

5 inactivos generalmente usados en dicho campo, por ejemplo, agua. También se han descrito liposomas como sistemas de administración de fármacos para insulina y heparina (patente de EE.UU. nº 4.239.754). Más recientemente, se han usado microesferas de polímeros artificiales de aminoácidos mezclados (proteínoides) para administrar productos farmacéuticos (patente de EE.UU. nº 4.925.673). Además, en la técnica se conocen compuestos de vehículo descritos en la patente de EE.UU. nº 5.879.681 y la patente de EE.UU. nº 5.871.753 y usados para administrar agentes biológicamente activos por vía oral.

Formulaciones y administración mucosa

10 Una formulación para administración por vía oral de un agente bioactivo encapsulado en uno o más excipientes de polímero o copolímero biocompatibles, preferentemente un polímero o copolímero biodegradable, que proporciona microcápsulas que debido al tamaño resultante de las microcápsulas resultantes hace que el agente llegue y que sea absorbido por los folículos linfáticos agregados, conocida de otro modo como el "parche de Peyer" o "GALT" del animal sin pérdida de eficacia debido al agente que ha pasado a través del tracto gastrointestinal.

15 Pueden encontrarse folículos linfáticos agregados similares en los tubos de los bronquios (BALT) y el intestino grueso. Los tejidos anteriormente descritos se denominan en general tejidos linforreticulares asociados a las mucosas (MALTA). Para la absorción a través de las superficies de la mucosa, las composiciones y procedimientos de administración de al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 incluyen una emulsión que comprende una pluralidad de partículas submicrométricas, una macromolécula mucoadhesiva, un péptido bioactivo y una fase continua acuosa, que promueve la absorción a través de las superficies de la mucosa consiguiendo la mucoadhesión de las partículas de emulsión (patente de EE.UU. nº 5.514.670). Superficies de la mucosa adecuadas para la aplicación de las emulsiones de la presente invención pueden incluir vías de administración a la córnea, conjuntiva, bucal, sublingual, nasal, vaginal, pulmonar, estomacal, intestinal y rectal. Las formulaciones para administración vaginal o rectal, por ejemplo, supositorios, pueden contener como excipientes, por ejemplo, polialquilenglicoles, vaselina, manteca de cacao y similares. Las formulaciones para administración intranasal pueden ser sólidas y contener como excipientes, por ejemplo, lactosa o pueden ser disoluciones acuosas u aceitosas de gotas nasales. Para administración por vía oral, los excipientes incluyen azúcares, estearato de calcio, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado y similares (patente de EE.UU. nº 5.849.695).

30 Formulaciones transdérmicas y administración

Para administración transdérmica, el al menos un anticuerpo anti-IL-23p19 se encapsula en un dispositivo de administración tal como un liposoma o nanopartículas poliméricas, micropartícula, microcápsula o microesferas (denominadas conjuntamente micropartículas, a menos que se establezca de otro modo). Se conocen varios dispositivos adecuados que incluyen micropartículas hechas de polímeros sintéticos tales como polihidroxiácidos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico y copolímeros de los mismos, poliortoésteres, polianhídridos y polifosfacenos, y polímeros naturales tales como colágeno, poliaminoácidos, albúmina y otras proteínas, alginato y otros polisacáridos, y combinaciones de los mismos (patente de EE.UU. nº 5.814.599).

40 Administración prolongada y formulaciones

Puede desearse administrar los compuestos de la presente invención al sujeto durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo, durante periodos de una semana a un año de una única administración. Pueden utilizarse diversas formas de dosificación de liberación lenta, de liberación prolongada o de implante. Por ejemplo, una forma de dosificación puede contener una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable de los compuestos que tiene un bajo grado de solubilidad en fluidos corporales, por ejemplo, (a) una sal de adición de ácido con un ácido polibásico tal como ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglútamico, ácidos mono- o di-naftalenosulfónicos, ácido poligalacturónico y similares; (b) una sal con un catión metálico polivalente tal como cinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio y similares, o con un catión orgánico formado a partir de, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina o etilendiamina; o (c) combinaciones de (a) y (b), por ejemplo, una sal de tannato de cinc. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención o, preferentemente, una sal relativamente insoluble, tal como aquellas precisamente descritas, pueden formularse en un gel, por ejemplo, un gel de monoestearato de aluminio con, por ejemplo, aceite de sésamo, adecuado para inyección. Sales particularmente preferidas son sales de cinc, sales de tannato de cinc, sales de pamoato, y similares. Otro tipo de formulación de liberación prolongada de liberación lenta para inyección contendría el compuesto o sal dispersa para encapsulación en un polímero no antigénico no tóxico de lenta degradación tal como un polímero de ácido poliláctico/ácido poliglicólico, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. nº 3.773.919. Los compuestos o, preferentemente, sales relativamente insolubles tales como aquellas descritas anteriormente también pueden formularse en pellas silásticas de matriz de colesterol, particularmente para su uso en animales. Formulaciones de liberación lenta de liberación prolongada o de implante adicionales, por ejemplo, liposomas de gas o líquido, son conocidos en la bibliografía (patente de EE.UU. nº 5.770.222 y "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", J. R. Robinson ed., Marcel Dekker, Inc., N.Y., 1978).

65 Habiendo descrito generalmente la invención, la misma se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no están previstos como limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Aislamiento de anticuerpos específicos anti-IL-23 humana por expresión en fago

Se han descrito procedimientos generales para la selección de anticuerpos específicos de antígeno de las bibliotecas HuCAL™ preparadas en MorphoSys (Knappik y col., 2000; Krebs y col., 2001; Rauchenberger y col., 2003). Se usaron sub-conjuntos específicos de la región Vh de la biblioteca de Fab HuCAL Gold™ (Kretzschmar & von Ruden, 2002) para la selección de anticuerpos contra IL-23 humana recombinante (hrIL-23). Se usaron varias estrategias de selección diferentes e incluyen:

1. Selección contra proteína hIL-23 recombinante que se inmovilizó directamente sobre plástico, con o sin preadsorción de la biblioteca sobre la proteína IL-12 humana recombinante (hrIL-12) también adsorbida directamente sobre plástico. Las proteínas hIL-23 y hIL-12 recombinantes se produjeron en Centocor.
2. Selección con proteína IL-23 humana recombinante en disolución, seguido de recuperación del fago unido por captura de la proteína hIL-23 sobre un mAb hrIL-12p40 inmovilizado. Las selecciones se hicieron con o sin preadsorción de la biblioteca sobre proteína hrIL-12 recombinante capturada con el mismo mAb.
3. Selección con proteína hrIL-23 químicamente biotinilada en disolución, seguido de captura del fago unido con perlas magnéticas recubiertas de SA. Las selecciones se llevaron a cabo con o sin proteína hrIL-12 en exceso molar como competidor.

ADN de fagémido recuperado se convirtió en masa en un vector de expresión de Fab y clones individuales tras la transformación se cribaron para unirse a hrIL-23 y no a hrIL-12. La secuenciación de los clones positivos identificó 76 Fab únicos.

Ejemplo 2 - Caracterización de Fab

Se produjeron Fab positivos y se purificaron como se ha descrito previamente (Knappik y col., 2000; Krebs y col., 2001; Rauchenberger y col., 2003) y se confirmaron para especificidad de unión a hrIL-23 pero no a hrIL-12 o a la subunidad p40 de hrIL-12 (hrp40) en ensayos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 3 más adelante. Los Fab confirmados se probaron para (1) inhibición de la unión de hrIL-23 al receptor de IL-23 humana (hIL-23R) o al receptor de IL-12 β1 humana (hIL-12Rβ1), (2) falta de inhibición de la unión de hrIL-12 a IL-12RILβ1, (3) inhibición de la unión de hrIL-23 a células TALL-104 que expresan naturalmente IL-23R y IL-12Rβ1, y (4) afinidad de unión a hrIL-23, hrIL-12 y la subunidad hrp40. La especificidad y afinidad de unión se resumen en la Tabla 1 y la inhibición de la unión de hrIL-23 a hIL-23R se enumera en la Tabla 2. Fab12A en la Tabla 1 es un patrón de referencia que se deriva de un mAb específico de IL-12p40. IL-23R-Fc en la Tabla 2 es un patrón de referencia correspondiente al dominio extracelular de IL-23R humano fusionado a un Fc humano.

En general, los ensayos de inhibición del receptor fueron similares a aquellos descritos más adelante en el Ejemplo 4 para los derivados de mAb de estos Fab. Un ensayo adicional fue medir la inhibición de la unión de rhIL-23 a células TALL 104. Estas células expresan tanto los receptores humanos de IL-23 como IL-12 R beta 1. 10 de los 13 Fab candidatos tuvieron el perfil de actividad deseado de no reactividad con IL-12 humana o proteínas p40 en cualquier ensayo y al menos inhibición parcial de la unión de hrIL-23 al receptor de IL-23. Las secuencias de CDR de seis de los Fab (4083, 4190, 4205, 4217, 4649 y 4658) se muestran en la Tabla 4 (en negrita). Las secuencias de la región V completa para estos Fab se muestran en la Tabla 8.

Producción de Fab en una forma de IgG1 humana

Se clonaron Fab candidatos en vectores de formato IgG1 humana / mAb kappa o lambda y se produjeron por transfección transitoria en células HEK293 para el análisis adicional como mAb. En general, once de los 13 Fab activos muestran un perfil deseado como mAb. Son específicos para IL-23 e inhibieron al menos parcialmente la unión de IL-23 humana a la proteína de fusión de IL-23R humano-Fc (Tabla 3). Los ensayos y resultados se citan en los ejemplos que siguen.

Ejemplo 3 - Especificidad de la subunidad de mAb para hIL-23p19 derivados de expresión en fago de anticuerpo

Se evaluaron mAb anti-hIL-23 de ratón purificados en ELISA de captura de citocinas para determinar su especificidad por subunidad de antígeno. Brevemente, los mAb para IL-23 se recubrieron sobre placas y se incubaron con 100 ng/ml de hrIL-23, hrIL-12 y hrp40, respectivamente. Tras la incubación con mAb anti-p40 biotinilado, la unión se detectó usando estreptavidina conjugada con HRP. Se usaron un mAb anti-p40 y un mAb anti-IL-12 (20C2, catálogo nº 555065, BD Pharmingen, San Diego, CA) con especificidad conocida como controles.

Las Figuras 1A y 1B demuestran la especificidad de unión por dos de estos mAb, MOR04083 (mismo que 4083) y MOR04190 (mismo que 4190). La Figura 1A muestra que los mAb se unen específicamente a hrIL-23 y no a hrIL-12 o monómero de hrp40. Debido a que la subunidad de IL-23p19 debe asociarse covalentemente con p40 para

secretarse de células de mamífero, los mAb para IL-23 que no reconocen el monómero de p40 deben unirse tanto a la subunidad de IL-23p19 sola como a un epítipo de unión del heterodímero de p19-p40. Por tanto, estos mAb para IL-23 se denominan mAb para IL-23p19. En comparación, las 3 proteínas (hrIL-23, hrIL-12 y hrp40) se unen al mAb 12A, un anticuerpo específico anti-p40 humana neutralizante. La Figura 1B muestra que los mismos mAb no se unen a IL-23 murina o a p40 murina. En un formato inverso, los mAb inmovilizados tienen curvas de unión similares a hrIL-23 en disolución (Figura 2), de acuerdo con su afinidad de unión comparable como Fab (Tabla 1). La especificidad de unión de estos y los otros mAb candidatos se resume en la Tabla 3.

Ejemplo 4 - Inhibición de la unión del receptor de IL-23 por mAb para IL-23p19

Para demostrar que los mAb IL-23p19 son anticuerpos neutralizantes contra la subunidad de p19, los mAb se probaron para su inhibición de la unión de IL-23 y IL-23R. En este experimento, una proteína de fusión humana de IL-23R-Fc se inmovilizó sobre una placa. Esta proteína de fusión consiste en el dominio extracelular del receptor de IL-23 humana fusionado con un segmento de Fc humano. Se añadió hrIL-23 biotinilada a la placa tanto sola como después de la preincubación con mAb IL-23p19 individuales. Se usó IL-23R soluble (IL-23R-Fc) como control positivo. La unión de IL-23 se detectó con estreptavidina conjugada con HRP. Como se muestra en la Figura 3A, los mAb MOR04083 y MOR04190 previenen la unión de IL-23/IL-23R con una potencia de aproximadamente 3 veces más débil que IL-23R-Fc soluble. No hubo inhibición por B21M, un mAb con especificidad no relacionada. A diferencia, cuando IL-12Rβ1 se inmovilizó sobre una placa, estos mAb no inhibieron la unión de IL-23/IL-12Rβ1 (Figura 3B). La unión de IL-23 se inhibió por el mAb neutralizante para p40 CNTO 1275 (mismo que mAb 12A), como era de esperar. Similarmente, estos mAb no bloquean la unión de IL-12/IL-12Rβ1 (Figura 3C). CNTO 1275 sirvió de nuevo de control positivo. La inhibición selectiva de la unión de IL-23/IL-23R y la falta de interferencia con la unión de IL-12 o IL-23 a IL-12Rβ1 demuestra adicionalmente que estos mAb IL-23p19 no se unen a la subunidad p40 y así son anticuerpos anti-IL-23p19 humana neutralizantes. Los estudios de inhibición de receptores con estos mAb se resumen en la Tabla 3.

Ejemplo 5 - Neutralización de la función biológica de IL-23 por mAb IL-23p19

Se sabe que IL-23 induce la fosforilación de STAT3 intracelular y la producción de IL-17 por linfocitos T. Por tanto, los mAb para IL-23p19 se probaron para su capacidad para inhibir estas funciones biológicas de IL-23 humana.

En un experimento, linfocitos citotóxicos espontáneos (NKL) se estimularon con hrIL-23 tanto sola como después de la preincubación con los mAb MOR04083 y MOR0190 a 20 ug/ml y 10 ug/ml, respectivamente. El mAb 12A (1 ug/ml) fue el control positivo y C8.3 (10 ug/ml), un mAb anti-p40 humana no neutralizante, fue el control negativo. Las células tratadas se tiñeron con anticuerpos anti-fosfo-STAT3 conjugados con fluorocromo y se analizaron por citometría de flujo intracelular (Figura 4). Estos mAb inhiben completamente la fosforilación de STAT3, pero con menor potencia que el mAb anti-p40 neutralizante 12A. La menor potencia de los mAb para IL-23p19 refleja probablemente su afinidad relativamente débil.

En otro experimento, esplenocitos murinos recientemente aislados se trataron con hrIL-23 preincubada con mAb IL-23p19 valorado o mAb de control. La hrIL-23 con preincubación de no anticuerpo se usó como control positivo. Después de 3 días en cultivo, los sobrenadantes de células se recogieron y se ensayaron por ELISA usando un conjunto dual de ELISA de IL-17 (R&D Systems). Como se muestra en la Figura 5A, los mAb para IL-23p19 MOR04083 y MOR04190 inhibieron la producción de IL-17 mediada por hrIL-23. Estos mAb también inhibieron la producción de IL-17 inducida por IL-23 nativa producida por CMSP humanas (Figura 5B) y de mono cinomolgo (Figura 5C).

En comparación, los mAb para IL-23p19 se probaron para su capacidad para inhibir la producción de IFN γ inducida por hrIL-12. Brevemente, células NK92MI se trataron con IL-12 preincubada con mAb para IL-23p19 valorados o mAb de control (Figura 6). Se usó IL-12 con preincubación de no anticuerpo como control negativo y CNTO 1275 como control positivo. El análisis de ELISA realizado 24 horas después de la estimulación no mostró efecto de los mAb para IL-23p19 MOR04083 y 4190 sobre la producción de IFN γ inducida por IL-12, demostrando que los anticuerpos no se unen y neutralizan la subunidad p40 compartida por IL-12 y IL-23. Los resultados de estos ensayos se resumen en la Tabla 3.

Ejemplo 6 - Identificación de epítopes de mAb para IL-23p19

Se realizó análisis de unión por competición para determinar si los anticuerpos para IL-23p19 neutralizantes se unen a epítopes de IL-23p19 similares o diferentes. Los resultados para los mAb, MOR04083, MOR04190 y MOR04217, se muestran en la Figura 7. Los mAb para IL-23 se recubrieron individualmente sobre placa de ELISA. Se añadieron mAb de competencia, seguido de la adición de hrIL-23 biotinilada. Para control positivo se usó el mismo mAb para el recubrimiento que el mAb de competencia ("auto-competición"). La unión de IL-23 se detectó usando estreptavidina. Los tres mAb muestran competición cruzada a grados variables, que indica unión a sitios espacialmente relacionados.

Ejemplo 7 - Maduración por afinidad de Fab neutralizantes candidatos

Los Fab MOR04083, 04190, 04649 y 04658 se seleccionaron para maduración por afinidad independiente basándose en la caracterización anterior en tanto formatos de Fab como mAb. Utilizando la característica de casete del sistema HuCal™ (Knappik y col., 2000) se construyeron dos bibliotecas de fagos de variante para cada Fab, una para CDR3 de la región variable de la cadena ligera (VL) y la otra para CDR2 de la región variable de la cadena pesada (VH). Estas bibliotecas se seleccionaron contra hrIL-23 biotinilada en disolución bajo rigurosidades variables de lavado y concentración de antígeno. Se recuperaron 35 Fab únicos, mostrando cada uno actividad de unión mejorada con respecto al Fab parental de partida. Posteriormente, se seleccionaron tres Fab adicionales (5267, 5268 y 5269; todos variantes de VL-CDR3 de 4083) en una segunda ronda de selección. Las secuencias de CDR de los Fab parentales, los derivados madurados de las bibliotecas de VL-CDR3 o VH-CDR2 y variantes de aquellas secuencias se muestran en las Tablas 4A y B. Las secuencias de la región V completas se muestran en la Tabla 8.

Ejemplo 8 - Producción y caracterización de Fab madurados por afinidad

Los 38 Fab seleccionados se produjeron, purificaron y caracterizaron esencialmente como se ha descrito en los Ejemplos 2-4 anteriores. Diez de los Fab dieron malos rendimientos y/o mostraron patrones heterogéneos en la cromatografía de exclusión por tamaño y se excluyeron de análisis adicionales. Los 28 Fab restantes se analizaron para especificidad de unión, afinidad e inhibición de la unión al receptor. Todos los Fab fueron específicos para IL-23p19 y tuvieron afinidades 10-500 veces mayores para hrIL-23 que el Fab parental correspondiente (Tablas 5 y 6). Todos mostraron valores de CI_{50} mejorados para la inhibición de la unión de hrIL-23 a la proteína de fusión de IL-23R-Fc y, como los Fab parentales, no inhibieron ni IL-23 ni la unión de IL-12 a proteína de fusión de receptor de IL-12Rb1-Fc (Tablas 5 y 6). Como era de esperar de estos resultados, ninguno de los Fab inhibió la unión de hrIL-23 a células TALL-104 como se mide por citometría de flujo, de acuerdo con la ausencia similar de inhibición por los Fab parentales.

Ejemplo 9 - Producción y caracterización de los mAb madurados por afinidad en un formato de mAb

Se clonaron 34 de los 35 Fab seleccionados en vectores de formato IgG1 humana / mAb kappa o lambda y se produjeron como mAb por transfección transitoria en células HEK293 para el posterior análisis. Todos los anticuerpos se evaluaron para la inhibición de la producción de IL-17 como se describe en el Ejemplo 5, anteriormente (Tabla 7). En la mayoría de los casos, cada uno de los derivados madurados fue más potente que su progenitor correspondiente, con mejoras en CI_{50} hasta 200 veces. Las propiedades bioquímicas de los 34 mAb se evaluaron por SDS-PAGE y cromatografía de exclusión por tamaño para indicaciones de agregación, heterogeneidad de cadenas y formación de enlaces disulfuro incompletos entre las cadenas pesadas y ligeras y en la región bisagra.

De los análisis combinados de actividad y bioquímicos se seleccionaron 7 mAb para análisis más detallado, al menos uno de cada anticuerpo parental original. Los anticuerpos MOR05058 y 05059, derivados de las bibliotecas de diversidad de CDR3 de VL de MOR04649, se excluyeron de este conjunto (véanse los Ejemplos 10 y 11). Todos los candidatos seleccionados inhibieron la producción de IL-17 inducida por IL-23 nativa de CMSP humanas (Figura 8) y de mono cinomolgo (no mostradas). Como era de esperar, todos inhibieron la unión de hrIL-23 a la proteína de fusión de hrIL-23R-Fc con una potencia superior a la del mAb de control IL-23A (Figura 9). Con la posible excepción de MOR05053, estos mAb seleccionados no inhibieron la bioactividad de IL-12 nativa (no mostrada), de acuerdo con la falta de unión de aquellos disponibles como Fab a la proteína hrIL-12.

Ejemplo 10 - Producción y caracterización de mAb de combinación de cadena cruzada

Los Fab parentales MOR04190, 04649 y 4658 dieron lugar a Fab mejorados de tanto las bibliotecas de diversidad CDR2 de VH como CDR3 de VL. Los Fab derivados de MOR04649 fueron de particular interés debido a su actividad relativamente potente de ambos tipos de bibliotecas. Sin embargo, el Fab MOR04649 parental contiene un sitio de glucosilación ligado en N predicho, pero potencialmente desfavorable, en CDR2 de VH que no está presente en ninguno de los 6 Fab mejorados de la biblioteca de CDR2 de VH. Para eliminar este sitio de glucosilación y probar la posible actividad mejorada, las cadenas pesadas de MOR05042 y 05045 se expresaron con las cadenas ligeras de MOR05058 y 5059 en células HEK293 (Tabla 4C – mAb 42-58, 42-59, 45-58 y 45-59). Ninguna de las combinaciones fueron antagonistas más potentes (la producción de IL-17 e inhibición de la unión de IL-23 a IL-23R) que los mAb de cadena donante respectivos y cada uno mostró una mayor tendencia hacia la agregación por cromatografía de exclusión por tamaño (no mostrada).

Ejemplo 11 - Mutagénesis de sustitución de mAb madurados seleccionados y su caracterización

Se introdujeron sustituciones de aminoácidos en mAb seleccionados para eliminar el sitio de glicosilación ligado en N predicho y/o conformar los extremos amino de regiones variables con su secuencia de la región V de la línea germinal humana predicha más próxima. El sitio de glicosilación ligado en N predicho en Vh de 5058 y 5059

5 (“NYS” en CDR2, mismo que en el Vh parental de MOR04649) se eliminó por sustitución de arginina (4649r) o ácido aspártico (4649d) por asparagina en la posición 59 (numeración directa). Las secuencias de CDR de estas regiones de VH se muestran en la Tabla 4A y las secuencias de la región V completas se facilitan en la Tabla 8. Estas variantes se produjeron por expresión transitoria en células HEK 293 y se purificaron por cromatografía de afinidad en proteína A. Estos mAb mostraron potencia mejorada con respecto a los anticuerpos parentales en su inhibición de la producción de IL-17. La sustitución de arginina en MOR05059 tuvo el mejor perfil basado en la caracterización de actividad y bioquímica y se llamó mAb 3759 (Tabla 4C).

10 Se seleccionaron los mAb 5040 y 3759 como los principales basándose en sus actividades y caracterización bioquímica. Se introdujeron sustituciones de aminoácidos para conformidad con la secuencia de anticuerpos de la línea germinal humana y se hizo una sustitución de un único aminoácido en la región VL = 5040 para invertir una mutación de la región estructural de nuevo a la línea germinal, sustituyendo una valina por treonina en la posición 86.

15 Las secuencias de aminoácidos cambiadas del formato de mAb original fueron las siguientes:

Anticuerpo	VH	VL
5040 E(3) a Q	D(1) a E, T(86) a V	
3759	Q(1)E(3) a EQ	D(1)I(2) a QS

25 El cambio de E3 a Q en VH de ambos anticuerpos es la inversión de una sustitución de E introducida tras la clonación de Fab en el vector de formato mAb. Q estaba presente en esta posición en los Fab originales y puede usarse como una variante a la sustitución de E en diversos mAb.

30 Estas variantes se designan 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS}. Las regiones V componentes de 5040^{Q/EV} son 5040 VH y 4190^{EV} VL (Tabla 4C). Las regiones V componentes de 3759^{EQ/QS} son 4649^E VH y 5059^{QS} VL (Tabla 4C). Las secuencias de las CDR y regiones de V completas de las cadenas del componente de ambos anticuerpos se muestran en las Tablas 4 y 8, respectivamente. Pueden identificarse sustituciones similares para cualquiera de los candidatos por comparación con sus secuencias de la línea germinal humana predichas.

35 Los mAb 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} se produjeron por la expresión transitoria en células HEK 293 y se purificaron por cromatografía de afinidad en proteína A. Estos mAb retienen la especificidad completa por IL-23 humana con respecto a IL-12 y p40, como se muestra en la Figura 10. Estos mAb inhiben la unión de IL-23 humana recombinante a IL-23R-Fc y son más potentes que la referencia, mAb23A (Figura 11A). Como es de esperar de su perfil de especificidad, no inhiben la unión de IL-23 (Figura 11B) o IL-12 (Figura 11C) a IL-12Rβ1. De acuerdo con este patrón de inhibición de receptores, estos mAb no inhiben la producción de IFNγ inducida por IL-12 de células NK92M1 (Figura 12), pero inhiben tanto la producción de IL-17 inducida por IL-23 recombinante (Figura 13) como nativa (Figura 14) de esplenocitos murinos. Estos mAb también muestran inhibición muy fuerte de la inducción de IL-17 por IL-23 nativa de mono cinomolgo (Figura 15), demostrando un alto grado de reactividad cruzada con IL-23 de mono cinomolgo. Estos mAb también inhibieron la fosforilación de STAT3 inducida en células NK humanas por IL-23 humana recombinante (no mostrada).

45 Los mAb 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} reconocen epítopes estrechamente posicionados sobre IL-23 como se demuestra por su inhibición de la unión de mAb23A (Figura 16A) y su competición recíproca entre sí (Figuras 16B y 16C). El epítipo de mAb23A se ha mapeado sobre p19 humana en la región aproximadamente I93-G105:

50 I₉₃HQGLIFYEKLLG₁₀₅.

Los resultados de competición muestran que los epítopes para los mAb 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} se encuentran en la misma región.

55 Ejemplo 12 - Variantes de la secuencia codificante de mAb 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS} y su caracterización

60 La secuencia codificante de las regiones variables de los anticuerpos se manipularon en tres variantes de la secuencia codificante diferentes para evaluar el impacto sobre la expresión de estas proteínas. La primera variante usó los codones como se obtuvieron de la biblioteca original, con algunas sustituciones de nucleótidos para eliminar sitios de corte y empalme de ARNm consenso. La segunda variante, intercambio de codones de la línea germinal (GCE), se diseñó alineando las secuencias de aminoácidos de la región variable con los genes de la línea germinal, identificando el gen de la línea germinal correspondiente más próximo y sustituyendo los codones en la secuencia codificante original con los codones sinónimos que se usan en el gen de la línea germinal. En las posiciones en las que el residuo de aminoácido no tuvo una correspondencia con los genes de la línea germinal, el codón que se usa a la mayor frecuencia en proteínas humanas altamente expresadas se sustituyó con el codón original. La tercera

variante de codón se diseñó reemplazando los codones del anticuerpo de partida con el codón que se usa a la mayor frecuencia en proteínas humanas altamente expresadas. Cada variante de codón se expresó como se mide por transfección transitoria en células HEK 293 y células CHO. Este resultado muestra que los transfectantes de la línea celular estables pueden establecerse en estas, y probablemente otras células huésped, y la mayor variante que expresa puede usarse para el desarrollo de una línea celular de producción. Los mAb se evalúan como se describe en el Ejemplo 11, además de otros análisis de propiedades funcionales y bioquímicas y biofísicas. La Tabla 9 muestra las secuencias de nucleótidos de la cadena pesada y ligera variable para las variantes de mAb 5040^{Q/EV} y 3759^{EQ/QS}.

- 5
- 10 Para los fines de la presente invención, el 70-100 % de la identidad de secuencias de aminoácidos o nucleótidos (es decir, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 o cualquier intervalo o valor en su interior) se determina usando un algoritmo informático adecuado, como se conoce en la técnica.

Tabla 1: Especificidad de unión de fábricas de candidatos

Especificidad ELIBA: Antigenos en inmovilizados						Captura fábrica	
MORD	IL	IL	IL	IL	HA	K _D	R _D
	CNT	RA	CNT	RA	RA		
408	+	+	-	-	-	3	No unión N°
418	+	+	-	-	-	7	NO
419	-	-	-	-	-	1	NO
420	+	+	-	-	-	14	ligero
421	+	+	-	-	-	4	ligero
423	+	+	-	-	-	6	ligero
448	+	+	-	-	-	18	NO
464	-	-	-	-	-	1	NO
474	-	-	-	-	-	7	NO
485	+	+	-	-	-	18	NO
485	+	+	-	-	+	8	NO
495	-	-	-	-	-	1	NO
Feb12	+	+	+	+	+	1	0.

Tabla 2: IC50 DE Fábricas candidatas en hIL-23 / hIL-23R Ensayo

MORON	IC50 (nM)
4035	45 ± 20
4086	Sin inhibición completa
4196	290
4100	4.1 ± 0.2
4205	38
4217	18
4295	190
4491	10 = 50% inhibición
4567	21
4559	0.2 ± 0.2
4651	36
4655	286
4558	0.7
IL-23R-Fc	1.8 ± 1.8

Tabla 3: Caracterización de los anticuerpos parentales en un formato mAb.

mAb	IL-23 unión	Ensayos de receptor bioquímico			PSAST3 ensayo	IL12 bioensayo en NK92MI	IL-23 inducido en producción 17 ensayo		
		IL-12/IL-12Rb1	IL-23/IL-12Rb1	IL-23/IL-23R			Resultados de concentración notada	IFNg en células NK92MI	hrIL-17 Neutralización
4083 (κ)	p19	-	-	+	+/- at10 + at 20	-	+	+	+
4190 (κ)	p19	-	-	+	+ at 10	-	+	+	+
4649 (λ)	p19	-	-	+	+/- at 1 + at 10	-	+	+	+
4658 (λ)	p19	-	-	+/-	-/+ at 10	-	-/+	+	+
4205	p19	-	-	-/+	+ at 10	N/d	-	N/d	N/d
4217	p19	-	-	-/+	- at 10	N/d	-/+	N/d	N/d
4185	p19	-	-	-/+	- at 7	N/d	-	N/d	N/d
4235	p19	-	-	-/+	- at 10	N/d	-	N/d	N/d
4090	p19	-	-	-	N/d	N/d	-	N/d	N/d
4647	p19	-	-	+/-	- at 10	-	-	N/d	N/d
4491	p19	-	-	+/-	- at 10	-	-	N/d	N/d
4651	p19	-	-	+/-	- at 10	-	-	N/d	N/d
4085	p19*	-	-	-	- at 3	-	-	N/d	N/d
4086	p19*	-	-	-	- at 5	N/d	+++	N/d	N/d
4655	p19*	-	-	-	- at 10	-	+++	N/d	N/d
4193	IL-12/IL-23p40	-	-	-/+	- at 6	+	+	N/d	N/d
4201	IL-12/IL-23p40	-	+, no titration	-/+	N/d	+	+	N/d	N/d
4704	IL-12/IL-23p40	-/+**	-/+	-/+	+ at 10	+	+	N/d	N/d

Símbolo	Descripción
-	Sin inhibición
-/+	Inhibición ligera
+/-	Débil, inhibición completa
+	inhibición
*	No se unía a los vinculados rhIL 23 sin su etiqueta (Desde R&D Sistemas)
**	Mejor inhibe R&D IL-12 que CNTO IL-12
***	Causada muerte celular en alta concentración
N/d	No hecho

Tabla 4 A: Región Hc-V Secuencia CDR de anticuerpos candidatos

Clon #	VH	H-CDR1 (SEQ ID NO:)	H-CDR2 (SEQ ID NO:)	H-CDR3 (SEQ ID NO:)	Comentarios
4083	1A	NYAIS (1)	GIIPMFGYANYAOKFQG (7)	DIYAGMDV (40)	Golpe primario
5028			GIIPFEGTHYAOKFQG (8)		Maduración de la afinidad
4190	1A	SNYIS (2)	GIIPIFGHANYAOKFQG (9)	SKKGMYGWYPLMM FDL (41)	Golpe primario
5033			GIIPPIGNAYYAOKFQG (10)		Maduración de la afinidad
5034			VIDPNEGAYYAOKFQG (11)		Maduración de la afinidad
5036			VIDPVEGAYYAOKFQG (12)		Maduración de la afinidad
5037			VIDPNEGAYYAOKFQG (13)		Maduración de la afinidad
5038			INAHLGTHYAOKFQG (14)		Maduración de la afinidad
5040			SPGTGINAYYAOKFQG (15)		Maduración de la afinidad
4190x			Z ₁ Z ₂ Z ₃ Z ₄ Z ₅ Z ₆ Z ₇ Z ₈ Z ₉ Z ₁₀ YA OKFQG!! (16)		Predicho
4205	5	NYWIS (3)	WIRPGSDTRYSPSFEG (17)	HYYGMDY (42)	Golpe primario
4217	3	1.1.1.1.1 sywit (4)	VSYISSSGSSTYYADSVK G (18)	GTFWSFGNYFAN (43)	Golpe primario
4649	5	NYWIG (5)	IIDPSNSYTNYSPSFQG (19)	WYYKPFDV (44)	Golpe primario
4649r			IIDPSNSYTRYSPSFQG (20)		Δ Sitio de glicosilación
4649 ^E			IIDPSNSYTRYSPSFQG		Plus E1 sustitución
4649d			IIDPSNSYTDYSPSFQG (21)		Δ Sitio de glicosilación
5041			IISPNGSVTNYSPSFQG (22)		Maduración de la afinidad
5042			IISPNGSSYTNYSPSFQG (23)		Maduración de la afinidad
5043			FIISPDGSHYTNYSPSFQG (24)		Maduración de la afinidad
5044			IISPNGSTWYSPSFQG		Afinidad de la

			(25)		maduración	
5	5045		IISP ₁ IGSATWYSPSFOG (26)		Maduración de la afinidad	
	5046		IIDPVSSWTKYSPSFOG (27)		Maduración de la afinidad	
10	4649x		IIX ₁ PX ₂ X ₃ SX ₄ TX ₅ YSPSF QG** (28)		Predicho	
	4658	3	SFGMS (6)	NISSSGSS— TTYADSVKG (29)	YWGTPYLMQFDN (45)	Golpe primario
15	5039		NIEHKYLNYATYYAASVK G (30)		Maduración de la afinidad	
	5047		NIEHKYLGATSYAASVK G (146)		Maduración de la afinidad	
20	5048		NIEHKYLGATSYAASVK G (31)		Maduración de la afinidad	
	5049		GIEHKYLSYTYAASVK G (32)		Maduración de la afinidad	
25	5050		SIEHKYTGATYYAAPVK G (33)		Maduración de la afinidad	
	5051		GIEHKYLSYTYAASVK G (34)		Maduración de la afinidad	
30	5052		SIEHKYLSYTYAASVK G (35)		Maduración de la afinidad	
	5053		NIEGKYTSYTYAASVK G (36)		Maduración de la afinidad	
35	5054		GIEHKYLSYATLYAASVK G (37)		Maduración de la afinidad	
40	5055		NIEHKYLGATVYAASVK G (38)		Maduración de la afinidad	
	5056		SIEHKYLSYATYYAAGVK G (39)		Maduración de la afinidad	
45						

50 Todos los anticuerpos expresaron como fabricantes tienen Q en el residuo 3 en Vh, mientras que cuando se expresaron como mAbs, la mayoría tuvieron E en el residuo 3

55 ** X₁ is D or S; X₂ is S, V, D, or T; X₃ is N, S, or G; X₄ is Y, W, T, H, V, S, or A; X₅ is N, D, R, K, or W

!! Z₁ is G, I, or L; Z₂ is I or S; Z₃ is I, P, N, or D; Z₄ is P, G, or A; Z₅ is I, M, P, T, H, N, or V; Z₆ is F, I, G, or L; Z₇ is G or I; Z₈ is H, Y, N, or G; Z₉ is A or T; Z₁₀ is N, W, or Y

60 ++ a₁ is S or A; a₂ is T or G; a₃ is P or L; a₄ is S or N; a₅ is S, M, or L; a₆ is I or V

65 ## b₁ is T, F, D, or S; b₂ is S, I, A, T, R, or L; b₃ is N, T, L, S, or G; b₄ is T, Y, S, or I; b₅ is P or L; b₆ is F or P

ES 2 807 928 T3

Tabla 4B: Secuencias de CDR de la región V de Lc de anticuerpos candidatos

Clon #	VL	L-CDR1 (SEQ ID NO:)	L-CDR2 (SEQ ID NO:)	L-CDR3 (SEQ ID NO:)	Comentarios
4083	κ 3	RASQSVLGNLYA (46)	GASSRAT (52)	HQYGSISTT (58)	Golpe primario
5267				QQYSHLLIT (59)	Maduración de la afinidad
5268				QQYSHISLT (60)	Maduración de la afinidad
5269				QQFAHILLT (61)	Maduración de la afinidad
4190	κ 3	RASQSVSSNYLA (47)	YASRRAT (53)	QQTSNTPFT (62)	Golpe primario
4190 ^{EV}				QQTSNTPFT	Plus E1 & V86 sustituciones
5029				QQFITYLPT (63)	Maduración de la afinidad
5030				QQDALSPFT (64)	Maduración de la afinidad
5031				QQDRGTPFT (65)	Maduración de la afinidad
5032				QQSLNIPFT (66)	Maduración de la afinidad
5057				QQDTSSPFT (67)	Maduración de la afinidad
4190x				QQb ₁ b ₂ b ₃ b ₄ b ₅ b ₆ FT## (68)	Predicho
4205	λ 1	SGSSSNIGSYV N (48)	GNTHRPS (54)	QTYASLGPGEV (69)	Golpe primario
4217	κ 1	RASQSIFYNLA (49)	GASNRAT (55)	QQYSSEPVT (70)	Golpe primario
4649	λ 1	TGSSSNIGSGYD VH (50)	GNSKRPS (56)	SSWT-PSSW (71)	Golpe primario
5058				SSWTDTPNMIV (72)	Maduración de la afinidad
5059				ASWTDGLSLW (73)	Maduración de la afinidad
5059 ^{QS}				ASWTDGLSLW	Plus Q1, S2 sustituciones
4649x				a ₁ SWTDa ₂ a ₃ a ₄ a ₅ a ₆ V+ + (74)	Predicho
4658	λ 2	TGTSSDVGGYNS VS (51)	SVSSRPS (57)	SSYDTNKPLW (75)	Golpe primario
5060				GSYDVYGRFYV (76)	Maduración de la afinidad
5061				SSYFYLQRIV (77)	Maduración de la afinidad
5062				QTYFYSYSGPV (78)	Maduración de la afinidad
5063				GSWDPIFSYEV (79)	Maduración de la afinidad

Tabla 4c: Anticuerpos producidos, purificados y evaluados

Nombre de Ab	VH	VL	Fab [#]	MAb [*]	Comentarios
4083	4083	4083	x	x	
5028	5028	4083	x	x	
5267**	4083	5267	x	(en progreso)	
5268**	4083	5268	x	(en progreso)	
5269**	4083	5269	x	(en progreso)	
4190	4190	4190	x	x	
5033	5033	4190		x	
5034	5034	4190	x	x	
5036	5036	4190	x	x	
5037	5037	4190		x	
5038	5038	4190	x	x	
5040	5040	4190		x	
5040 ^{Q/EV}	5040	4190 ^{EV}		x	Vh-Q3 Sustitución atrás en mAb
5029**	4190	5029		x	
5030**	4190	5030		x	
5031**	4190	5031		x	
5032**	4190	5032		x	
5057**	4190	5057		x	
4205	4205	4205	x	x	
4217	4217	4217	x	x	
4649	4649	4649	x	x	
5041	5041	4649	x	x	
5042	5042	4649	x	x	
42-58	5042	5058		x	Pareja 5058 VL con VH CARECIENDO CDR2 sitio de glicosilación
42-59	5042	5059		x	Pareja 5058 VL con VH CARECIENDO CDR2 sitio de glicosilación
5043	5043	4649	x	x	
5044	5044	4649	x	x	
5045	5045	4649	x	x	
45-58	5045	5058		x	Pareja 5058 VL con VH CARECIENDO CDR2 sitio de glicosilación
45-59	5045	5059		x	Pareja 5059 VL con VH CARECIENDO CDR2 sitio de glicosilación
5046	5046	4649	x	x	
5058	4649	5058	x	x	
5059	4649	5058	x	x	

5	3758	4649r	5058		x	
	3759	4649r	5059		x	
	3759 ^{EQ/QS}	4649r ^E	5059 ^{QS}		x	Vh-Q3 Sustitución en mAb
	3658	4649d	5058		x	
	3659	4649d	5059		x	
10	4658	4658	4658	x	x	
	5039	5039	4658	x	x	
	5048	5048	4658	x	x	
15	5049	5049	4658	x	x	
	5050	5050	4658	x	x	
	5051	5051	4658		x	
	5052	5052	4658	x	x	
20	5053	5053	4658	x	x	
	5054	5054	4658		x	
	5055	5055	4658	x	x	
	5056	5056	4658	x	x	
25	5060	4658	5060	x	x	
	5061	4658	5061	x	x	
	5062	4658	5062	x	x	
30	5063	4658	5063	x	x	

* Excepto lo indicado en el cuadro "comentarios", la posición 3 en la cadena pesada fue Q en los fabricantes y E en las mAbs.

35 ** La afinidad madurada kappa de cadena ligera de 4083 a 4190 contiene una sustitución de T a V relativa a los principales en FW 3 (FAVYYC). V es un residuo de línea germinal en esta posición.

Varios Fab listados como "afinidad madura" muestran alguna agragación durante la purificación y por tanto no fueron evaluados. Fueron previamente evaluados como golpea como muestras de crudo.

40

Tabla 5: Caracterización de Fab madurados por afinidad: especificidad, neutralización de receptores y afinidad.

MORO#	Librería	K _D [pM] SET (n: 1)	IL -23/ IL -23R IC ₅₀ [nM] (n:1 -4)	IL -23/ IL -12R ^b ₁	IL -12 (R&D)/ IL -12R ^b ₁	Especificidad ELISA	FACS (TALL -104)
4083	-	1600	7.1 ± 8.3	O.K.	O.K.	O.K.	-
5028	H-CDR2	133	0.43 ± 0.58	O.K.	O.K.	O.K.	-
5267	L-CDR3	2000	0.14	O.K.	O.K.	n.d.	n.d.
5268		660	0.15	O.K.	O.K.	n.d.	n.d.
5269		960	0.2	O.K.	O.K.	n.d.	n.d.
4190	-	4400	1.3 ± 1.5	O.K.	O.K.	O.K.	-

65

Tabla 7: Caracterización de Anticuerpos de Afinidad-Madura en Formato mAb:
Inhibición de la producción IL-17

Inhibición de hrIL-23 uniendo a IL-23R-Fc proteína de fusión inmovilizada. Los valores IC50 desde las curvas de titulación.

Los mAbs (ver tabla 4c) están listados en orden de decrecimiento potencial. Los anticuerpos maduros están agrupados de acuerdo a sus respectivos padres: rosa (5028 es de 4083); (5040, 5038, 5029, 5030, 5057, 5036, 5032, 5034, 5033, y 5037 están con 4190); (5042, 5045, 5058, 5041, 5059, 5044, 5043, 5046, y 4083 están con 4649); (5054, 5053, 5049, 5048, 5052, 5052, 5047, 5050, 5051, 5055, 5056, 5039, 5063, 5062, y 5061 están con 4658). MAb 23^a es una referencia murina anti-humana IL-23 mAb.

mAb	IC50, ug/ml
5042	0.00127
5045	0.001396
5040	0.002641
5058	0.002847
5041	0.003007
5054	0.003227
5053	0.00493
5059	0.01062
5044	0.01414
5043	0.01439
5049	0.01616
5048	0.01624
5052	0.0178
5047	0.02342
5050	0.02766
5038	0.02815
5046	0.04281
5029	0.04907
mAb23A	0.05415
5030	0.06458
5051	0.0663
5055	0.09155
5056	0.09198
5028	0.1039
5057	0.1103
5039	0.1606
5036	0.1702
5032	0.1716
5034	0.1854
5063	0.1981
5062	0.1989
5031	0.2149
4190	0.218
4649	0.2758
5033	0.2834
5061	0.3087
5037	0.3364
4658	0.394
4658	0.956

Tabla 8. Secuencias de mAb para IL-23p19 iniciales y sus derivados madurados y manipulados
(SEQ ID NOS: 80 & 81)

1

117

4083 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFGYANYAQKFGQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARDIYAGMDVWGQGLTVTVSS

5028 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPvFGfthYAQKFGQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARDIYAGMDVWGQGLTVTVSS

(SEQ ID NOS: 82-85)

1

108

4083 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCHQYGSISTTFGQGTKVEIK

5268 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCqQYshISLTFGQGTKVEIK

5267 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCqQYshLiITFGQGTKVEIK

5269 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCqQfahI11TFGQGTKVEIK

MOR04190 familia

(SEQ ID NOS: 86-92)

1

127

4190 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGHANYAQKFGQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARSKKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5033 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPpIGnAwYAQKFGQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARSKKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5040 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGispgtginAyYAQKFGQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARSKKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5038 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMG-
InahlGgtwYAQKFGQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSKKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5034 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIdPnFGgAyYAQKFGQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARSKKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5036 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIdPvFGgAyYAQKFGQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARSKKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

5037 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNYISWVRQAPGQGLEWMGIdPmFGgAyYAQKFGQGRVTITADESTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCARSKKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS

(SEQ ID NOS: 93-98)

1

108

4190 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQTsNTPFTFGQGTKVEIK

4190^{SV}Vh (1)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQTsNTPFTFGQGTKVEIK

5029 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQqfitylpTFGQGTKVEIK

5030 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQqDalsPFTFGQGTKVEIK

5031 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQqdrqTPFTFGQGTKVEIK

5032 Vh (1)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQqslN1PFTFGQGTKVEIK

MOR04205

(SEQ ID NO: 99)

1
 5 116
 4205 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWISWVRQAPGKGLEWMGWIRPGDSDTRYSPSFEGQVTISADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARHYYGMDYWGQGLVTVSS
 (SEQ ID NO: 100)

10 110
 4205 V1 (1)
 DIVLTQPPSVSGAPGQRTVISCSSSSNIGSYVNWYQQLPGTAPKLLIYGNTHRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL
 QSEDEADYYCQTYASLGPGEVFGGGTKLTVL

15 MOR04217
 (SEQ ID NO: 101)

20 121
 4217 Vh (1)
 QVQLVVEGGGLVQPGGSLRLSCLCAASGFTFSSYWITWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTL
 YLQMNSLRAEDTAVYYCARGTFWSPGNYFANWGQGLVTVSS
 (SEQ ID NO: 102)

25 107
 4217 Vx (1)
 DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIIFYNLAWYQOKPGQAPRLLIYGASNRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSE
 PEDFATYYCQQYSSEPVTFGQGTKVEIK

30 MOR04649 familia
 (SEQ ID NOS: 103-112)

35 117
 4649 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVRQMPGKGLEWMGIIIDPSNSYTNYSPSFQGVVTSADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFVWVGQGLVTVSS
 4649d Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVRQMPGKGLEWMGIIIDPSNSYTDYSPSFQGVVTSADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFVWVGQGLVTVSS
 40 4649r Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVRQMPGKGLEWMGIIIDPSNSYTrYSPSFQGVVTSADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFVWVGQGLVTVSS
 4649r² Vh (1)
 eVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVRQMPGKGLEWMGIIIDPSNSYTrYSPSFQGVVTSADKSISTA
 45 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFVWVGQGLVTVSS
 5046 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVRQMPGKGLEWMGIIIDPvsSwTkYSPSFQGVVTSADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFVWVGQGLVTVSS
 5044 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVRQMPGKGLEWMGIIIsPSgStTwYSPSFQGVVTSADKSISTA
 50 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFVWVGQGLVTVSS
 5043 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVRQMPGKGLEWMGfIsPdGShTwYSPSFQGVVTSADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFVWVGQGLVTVSS
 55 5041 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVRQMPGKGLEWMGIIIsPtgSvTwYSPSFQGVVTSADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFVWVGQGLVTVSS
 5042 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVRQMPGKGLEWMGIIIsPtgSsTwYSPSFQGVVTSADKSISTA
 60 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFVWVGQGLVTVSS
 5045 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIWVRQMPGKGLEWMGIIIsPtgSaTwYSPSFQGVVTSADKSISTA
 YLQWSSLKASDTAMYICARWYYKPFVWVGQGLVTVSS

*Consenso unido en N sitio de glicosilación en 4649 Vh
 65 (SEQ ID NOS: 113-116)

1
 111
 5 **4649 VL** (1) DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI TG
 LQSEDEADYYC**SSWT--PSSV**VFGGGTKLTVL
 5058 VL (1) DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI TG
 10 LQSEDEADYYC**SSWTdtPnmi**VFGGGTKLTVL
 5059 VL (1) DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI TG
 LQSEDEADYYCa**SWT**dglS1VVFVFGGGTKLTVL
 5059⁰⁶VL (1) DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI TG
 15 LQSEDEADYYCa**SWT**dglS1VVFVFGGGTKLTVL
 MOR04658 familia
 (SEQ ID NOS: 117-127)

1
 123
 20 **4658 Vh** (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNISSS--**
 GSSTYYADSVKGRFTISRDN**SKNTLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS
 5048 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkfmGytTYYAagVKGRFTISRDN**SKN**
 25 TLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS**
 5050 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkytGytTYYAapVKGRFTISRDN**SKN**
 TLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS**
 5053 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkytsytTYYAaSVKGRFTISRDN**SKN**
 30 TLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS**
 5039 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkylnyaTYYAaSVKGRFTISRDN**SKN**
 TLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS**
 5055 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkylGyaTvYAaSVKGRFTISRDN**SKN**
 35 TLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS**
 5056 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkylsyaTYYAaSVKGRFTISRDN**SKN**
 TLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS**
 5052 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkylsyTfYAaSVKGRFTISRDN**SKN**
 40 TLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS**
 5049 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkylsyTThYAaSVKGRFTISRDN**SKN**
 45 TLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS**
 5051 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkylsyTtLYAaSVKGRFTISRDN**SKN**
 TLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS**
 5054 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkylsyaTLYAaSVKGRFTISRDN**SKN**
 50 TLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS**
 (SEQ ID NO: 147)
 5047 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNI**ehkylGyaTsYAaSVKGRFTISRDN**SKNTLYLQMN**SL
 RAEDTAVYYCARYWGTPYLMQFDNWGGQGLVTVSS
 55 (SEQ ID NOS: 128-132)

1

111
 5 4658 VL (1)
 DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIVSSRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISG
 LQAEDEADYYCSSYDTNKPLVVFGGGTKLTVL
 5061 VL (1)
 DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIVSSRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISG
 10 LQAEDEADYYCSSYfyfqlqriVGGGTKLTVL
 5062 VL (1)
 DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIVSSRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISG
 LQAEDEADYYCqtYyfsysgpVGGGTKLTVL
 5060 VL (1)
 DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIVSSRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISG
 15 LQAEDEADYYCgSYDvygrfyVGGGTKLTVL
 5063 VL (1)
 DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIVSSRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISG
 LQAEDEADYYCgSwDpifsyevVGGGTKLTVL

Tabla 9 - Secuencias de nucleótidos

IL-23 p19 5040^{Q/EV}

VH-GCE (SEQ ID NO:133): (La secuencia de aminoácidos VH es 5040Vh)

25 1 CAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC
 GTCCACGTCG ACCACGTCAG ACCCCGACTC CACTTCTTCG GACCCAGGAG
 CDR1

 30 . V K V S C K A S G G T F S S N Y I .
 51 GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGAGG CACCTTCAGC AGCAACTACA
 CCACTTCCAG AGGACGTCC GAAGACCTCC GTGGAAGTCG TCGTTGATGT

 35 . S W V R Q A P G Q G L E W M G I
 101 TCAGCTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATGGGGATC
 AGTCGACCA CGCTGTCCGG GGACCTGTTC CCGAACTCAC CTACCCCTAG
 CDR2

 40 S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .
 151 AGCÓCTGGCA CCGGTATCAA CGCATACTAC GCACAGAAGT TCCAGGGCAG
 TCGGGACCGT GGCCATAGTT GCGTATGATG CGTGTCTTCA AGGTCCCCTC
 45 . V T I T A D E S T S T A Y M E L S .
 201 AGTCACGATT ACCGCGGACG AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
 TCAGTGCTAA TGGCGCCTGC TTAGGTGCTC GTGTCGGATG TACCTCGACT
 CDR3

 50 . S L R S E D T A V Y Y C A R S K
 251 GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAAGCAAG
 CGTCGGACTC TAGACTCCTG TGCCGGCACA TAATGACACG CTCTTCGTTT
 CDR3

 60 K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
 301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG
 TTCCCGTACA TGCCGCCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGCTGGACAC
 65 . G Q G T L V T V S S
 351 GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG C
 CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTCGT C G

IL-23 p19 5040^{Q/EV}

VH-HCO. (SEQ ID NO:134): (VH amino acid sequence is 5040Vh)

(La secuencia de aminoácidos VH es 5040Vh)

5 Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S ·
 1 CAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCAGCAG
 GTCCACGTCG ACCACGTCTC GCCGCGGCTC CACTTCTTCG GGCCGTCGTC

10 CDR1

 · V K V S C K A S G G T F S S N Y I ·
 51 CGTGAAGGTG AGCTGCAAGG CCAGCGGCGG CACCTTCAGC AGCAACTACA
 GCACCTCCAC TCGACGTTCC GGTCGCCGCC GTGGAAGTCG TCGTTGATGT

15 -----
 · S W V R Q A P G Q G L E W M G I
 101 TCAGCTGGGT GCGCCAGGCC CCCGGCCAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC
 AGTCGACCCA CGCGGTCCGG GGGCCGGTCC CGGACCTCAC CTACCCGTAG

20 CDR2

 S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R ·
 151 AGCCCCGGCA CCGGCATCAA CGCCTACTAC GCCCAGAAGT TCCAGGGCCG
 TCGGGGCCGT GGCCGTAGTT GCGGATGATG CGGGTCTTCA AGGTCCCGGC

25 · V T I T A D E S T S T A Y M E L S ·
 201 CGTGACCATC ACCGCCGACG AGAGCACCAG CACCGCCTAC ATGGAGCTGA
 GCACTGGTAG TGGCGGCTGC TCTCGTGGTC GTGGCGGATG TACCTCGACT

30 · S L R S E D T A V Y Y C A R S K
 251 GCAGCCTGCG CAGCGAGGAC ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGCAGCAAG
 CGTCGGACGC GTCGCTCCTG TGGCGGCACA TGATGACGCG GCGTCGTTG

35 CDR3

 K G M Y G G W T Y P L M M F D L W ·
 301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG
 TTCCCGTACA TGCCGCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGCTGGACAC

40 · G Q G T L V T V S S
 351 GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG C
 CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTGTC G

45 IL-23 p19 5040Q/EV
 50 VH-MOR (SEQ ID NO:135): (La secuencia de aminoácidos VH es 5040Vh)

· Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S ·
 1 CAGGTGCAAT TGGTTCAGTC TGGCGCGGAA GTGAAAAAAC CGGGCAGCAG
 GTCCACGTTA ACCAAGTCAG ACCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCCGTCGTC

5

CDR1

· V K V S C K A S G G T F S S N Y I ·
 51 CGTGAAAGTG AGCTGCAAAG CCTCCGGAGG CACTTTTTCT TCTAATTATA
 GCACITTCAC TCGACGTTTC GGAGGCCTCC GTGAAAAAGA AGATTATAT

10

· S W V R Q A P G Q G L E W M G I ·
 101 TTTCTTGGGT GCGCCAAGCC CCTGGGCAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT
 AAAGAACCCA CGCGGTTCCG GGACCCGTCC CAGAGCTCAC CTACCCGTAA

15

CDR2

· S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R ·
 151 TCTCCTGGTA CTGGTATTAA TGCTTATTAT GCTCAGAAGT TTCAGGGTCG
 AGAGGACCAT GACCATAATT ACGAATAATA CGAGTCTTCA AAGTCCCAGC

20

· V T I T A D E S T S T A Y M E L S ·
 201 GGTGACCATT ACCGCGGATG AAAGCACCAG CACCGCGTAT ATGGAACTGA
 CCACTGGTAA TGGCGCCTAC TTTCGTGGTC GTGGCGCATA TACCTTGACT

25

· S L R S E D T A V Y Y C A R S K ·
 251 GCAGCCTGCG TAGCGAAGAT ACGGCCGTGT ATTATTGCGC GCGTTCCTAAG
 CGTCGGACGC ATCGCTTCTA TGCCGGCACA TAATAACGCG CGCAAGATTC

30

CDR3

· K G M Y G G W T Y P L M M F D L W ·
 301 AAGGGTATGT ATGGTGGTTG GACTTATCCT CTTATGATGT TTGATCTTTG
 TTCCCATACA TACCACCAAC CTGAATAGGA GAATACTACA AACTAGAAAC

35

· G Q G T L V T V S S ·
 351 GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGGTTAGCTC A
 CCCGGTCCG TGGGACCACT GCCAATCGAG T

40

45 IL-23 p19 5040^{Q/EV}

VK-HCO (SEQ ID NO:136): (La secuencia de aminoácidos VK es 4190EV)

```

      E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
5  1  GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCCGCCACC CTGAGCCTGA GCCCCGGCGA
      CTCTAGCAGG ACTGGGTCTC GGGGCGGTGG GACTCGGACT CGGGGCCGCT

                                CDR1
                                -----
10  51 GCGCGCCACC CTGAGCTGCC GCGCCAGCCA GAGCGTGAGC AGCAACTACC
      CGCGCGGTGG GACTCGACGG CGCGGTGGT CTCGCACTCG TCGTTGATGG

      -----
15  101 TGGCCTGGTA CCAGCAGAAG CCCGGCCAGG CCCCCGCCT GCTGATCTAC
      ACCGGACCAT GGTCTCTTC GGGCCGTCC GGGGGCGGA CGACTAGATG

                                CDR2
                                -----
20  151 TAGCCAGCC GCCGCGCCAC CGGCGTGCC GCCCGCTTCA GCGGCAGCGG
      ATGCGGTGGG CGGCGCGGTG GCCGCACGGG CGGGCGAAGT CGCCGTCGCC

25  201 CAGCGGCACC GACTTCACCC TGACCATCAG CAGCCTGGAG CCCGAGGACT
      GTCGCCGTGG CTGAAGTGGG ACTGGTAGTC GTCGGACCTC GGGCTCCTGA

                                CDR3
                                -----
30  251 TCGCCGTGTA CTA CTGCCAG CAGACCAGCA ACACCCCTT CACCTCGGC
      AGCGGCACAT GATGACGGT GTCTGGTCGT TGTGGGGGAA GTGGAAGCCG

35  301 CAGGGCACCA AGGTGGAGAT CAAG
      GTCCCGTGGT TCCACCTCTA GTTC

40  IL-23 p19 5040Q/EV
      VK-HCO (SEQ ID NO:137): (La secuencia de aminoácidos VK es 4190FV)

```

```

      E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
5   1 GAAATTGTGT TGACACAGTC TCCAGCCACC CTGTCTTTGT CTCCAGGGGA
      CTTAACACA ACTGTGTCTAG AGGTCGGTGG GACAGAAACA GAGGTCCCCT

                                CDR1
                                -----
10  . R A T L S C R A S Q S V S S N Y L .
51 AAGAGCCACC CTCTCCTGCA GGGCCAGTCA GAGTGTTAGC AGCAACTACT
      TTCTCGGTGG GAGAGGACGT CCCGGTCAGT CTCACAATCG TCGTTGATGA

-----
15  . A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
101 TAGCCTGGTA CCAACAGAAA CCTGGCCAGG CTCCCAGGCT CCTCATCTAT
      ATCGGACCAT GGTGTCTTT GGACCGGTCC GAGGGTCCGA GGAGTAGATA

                                CDR2
                                -----
20  . Y A S R R A T G V P A R F S G S G .
151 TACGCATCCC GCAGGGCCAC TGGCGTGCCA GCCAGGTTC A GTGGCAGTGG
      ATGCGTAGGG CGTCCCGGTG ACCGCACGGT CGGTCCAAGT CACCGTCACC

25  . S G T D F T L T I S S L E P E D F .
201 GTCTGGGACA GACTTCACTC TCACCATCAG CAGCCTAGAG CCTGAAGATT
      CAGACCCTGT CTGAAGTGAG AGTGGTAGTC GTCGGATCTC GGACTTCTAA

                                CDR3
                                -----
35  . A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
251 TTGCAGTTTA TTACTGTCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC
      AACGTCAAAT AATGACAGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAAACCG

40  . Q G T K V E I K
301 CAGGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA
      GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

```

IL-23 p19 5040^{Q/EV}

VK-HCO (SEQ ID NO:138): (La secuencia de aminoácidos VK es 4190EV)

```

5      E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
1 GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCGGCGACC CTGAGCCTGT CTCCGGGCGA
   CTCTAGCAGC ACTGGGTCTC GGGCCGCTGG GACTCGGACA GAGGCCCGCT

                                CDR1
10      . R A T L S C R A S Q S V S S N Y L .
51 ACGTGCAGACC CTGAGCTGCA GAGCGAGCCA GTCTGTTTCT TCTAATTATC
   TGCACGCTGG GACTCGACGT CTCGCTCGGT CAGACAAAGA AGATTAATAG

15      -----
   . A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
101 TGGCTTGGTA CCAGCAGAAA CCAGGTCAAG CACCGCGTCT ATTAATTTAT
   ACCGAACCAT GGTCGTCTTT GGTCCAGTTC GTGGCGCAGA TAATTAAATA

20      CDR2
   -----
25      Y A S R R A T G V P A R F S G S G .
151 TATGCTTCTC GTCGTGCAAC TGGGGTCCCG GCGCGTTTTA GCGGCTCTGG
   ATACGAAGAG CAGCACGTTG ACCCCAGGGC CCGCAGAAAT CGCCGAGACC

30      . S G T D F T L T I S S L E P E D F .
201 ATCCGGCAGC GATTTTACCC TGACCATTAG CAGCCTGGAA CCTGAAGACT
   TAGGCCGTGC CTAAAATGGG ACTGGTAATC GTCGGACCTT GGACTTCTGA

                                CDR3
35      . A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
251 TTGCGGTGTA TTATTGCCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC
   AACGCCACAT AATAACGGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAAACCG

40      Q G T K V E I K
301 CAGGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA
   GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

```

IL-23 p19 3759EQ/QS

VH-GCE (SEQ ID NO:139): (La secuencia de aminoácidos VH es 4649r^E)

5

E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
 1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGAGCAGAG GTGAAAAGC CCGGGGAGTC
 CTCACGTCG ACCACGTCAG ACCTCGTCTC CACTTTTTCG GGCCCTCAG

10

CDR1

 . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
 51 TCTGAAGATC TCCTGTAAGG GTTCTGGATA CAGCTTTAGC AACTACTGGA
 AGACTTCTAG AGGACATTC CAAGACCTAT GTCGAAATCG TTGATGACCT

15

 . G W V R Q M P G K G L E W M G I
 101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCCGGGAAAG GCCTGGAGTG GATGGGGATC
 AGCCGACCCA CCGGGTCTAC GGGCCCTTC CGGACCTCAC CTACCCCTAG

20

CDR2

 I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
 151 ATCGACCCTA GCAACTCTTA CACCAGATAC AGCCCGTCCT TCCAAGGCCA
 TAGCTGGGAT CGTTGAGAAT GTGGTCTATG TCGGGCAGGA AGTTCCGGT

25

. V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
 201 GGTCAACATC TCAGCCGACA AGTCCATCAG CACCGCTAC CTGCAGTGG
 CCAGTGGTAG AGTCGGCTGT TCAGGTAGTC GTGGCGGATG GACGTCACCT

30

 . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
 251 GCAGCCTGAA GGCCTCGGAC ACCGCCATGT ATTACTGTGC GAGATGGTAC
 CGTCGGACTT CCGGAGCCTG TGGCGGTACA TAATGACACG CTCTACCATG

35

CDR3

 Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
 301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG
 ATGTTCCGGGA AGCTGCACAC CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTCGT

40

. S
 351 C
 G

45

IL-23 p19 3759EQ/QS

VH-HCO (SEQ ID NO: (La secuencia de aminoácidos VH es 4649r^E))

5

.. E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
 1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCGAGAG
 CTCCACGTCG ACCACGTC TC GCCGCGGCTC CACTTCTTCG GGCCGCTCTC

10

CDR1

.....
 . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
 51 CCTGAAGATC AGCTGCAAGG GCAGCGGCTA CAGCTTCAGC AACTACTGGA
 GGACTTCTAG TCGACGTTCC CGTCGCCGAT GTCGAAGTCG TTGATGACCT

15

.....
 . G W V R Q M P G K G L E W M G I
 101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCCGGCAAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC
 AGCCGACCCA CGCGGTCTAC GGGCCGTTCC CGGACCTCAC CTACCCGTAG

20

CDR2

.....
 I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
 151 ATCGACCCCA GCAACAGCTA CACCCGCTAC AGCCCCAGCT TCCAGGGCCA
 TAGCTGGGGT CGTTGTGCGAT GTGGGCGATG TCGGGGTCGA AGGTCCCGGT

25

. V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
 201 GGTGACCATC AGCGCCGACA AGAGCATCAG CACCGCCTAC CTGCAGTGGA
 CCACTGGTAG TCGCGGCTGT TCTCGTAGTC GTGGCGGATG GACGTCACCT

30

.....
 . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
 251 GCAGCCTGAA GGCCAGCGAC ACCGCCATGT ACTACTGCGC CCGCTGGTAC
 CGTCGGACTT CCGGTCGCTG TGGCGGTACA TGATGACGCG GGCGACCATG

35

CDR3

.....
 Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
 301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG
 ATGTTGCGGA AGCTGCACAC CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTGTC

40

. S
 351 C
 G

45

IL-23 p19 3759EQ/QS

VH-MOR (SEQ ID NO:141): (La secuencia de aminoácidos VH es 4649r^E)

5

1 E V Q L V Q S G A E V K K P G E S
 1 GAGGTGCAAT TGGTTCAGAG CGGCGCGGAA GTGAAAAAAC CGGGCGAAAG
 10 CTTCCACGTTA ACCAAGTCTC GCCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCCGCTTTC

CDR1

15

51 L K I S C K G S G Y S F S N Y W I
 CCTGAAAATT AGCTGCAAAG GTTCCGGATA TTCCTTTTCT AATTATTGGA
 GGACTTTTAA TCGACGTTTC CAAGGCCTAT AAGGAAAAGA TTAATAACCT

20

101 G W V R Q M P G K G L E W M G I
 TTGGTTGGGT GCGCCAGATG CCTGGGAAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT
 AACCAACCCA CGCGGICTAC GGACCCTTCC CAGAGCTCAC CTACCCGTAA
 CDR2

25

151 I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q
 ATCGATCCGT CTAATAGCTA TACCGGTAT TCTCCGAGCT TTCAGGGCCA
 TAGCTAGGCA GATTATCGAT ATGGGCGATA AGAGGCTCGA AAGTCCCGGT

30

201 V T I S A D K S I S T A Y L Q W S
 GGTGACCATT AGCGCGGATA AAAGCATTAG CACCGCGTAT CTTCAATGGA
 CCACTGGTAA TCGCGCCTAT TTTCGTAATC GTGGGCGATA GAAGTTACCT

35

251 S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
 GCAGCCTGAA AGCGAGCGAT ACGGCCATGT ATTATTGCGC GCGTTGGTAT
 CGTCGGACTT TCGCTCGCTA TGCCGGTACA TAATAACGCG CGCAACCATA

CDR3

40

301 Y K P F D V W G Q G T L V T V S S
 TATAAGCCTT TTGATGTTTG GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGGTTAGCTC
 ATATTCGGAA AACTACAAAC CCCGGTCCG TGGGACCACT GCCAATCGAG

45

351 S
 A
 T
 IL-23 p19 375^{EQ/QS}

VL-GCE (SEQ ID NO:142): (La secuencia de aminoácidos VL es 5059^{QS})

1 Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R ·
 CAGTCTGTGC TGACGCAGCC GCCCTCAGTG TCTGGGGCCC CAGGGCAGAG
 GTCAGACAGC ACTGGGTCCG CGGGAGTCAC AGACCCCGGG GTCCCGTCTC

CDR1

5
 · V T I S C T G S S S N I G S G Y D ·
 51 GGTCAACATC TCCTGCACTG GGAGCAGCTC CAACATCGGG AGCGGTATG
 CCAGTGGTAG AGGACGTGAC CCTCGTCGAG GTTGTAGCCC TCGCCAATAC

10
 · V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
 101 ATGTACACTG GTACCAGCAG CTTCCAGGAA CAGCCCCAA ACTCCTCATC
 TACATGTGAC CATGGTCGTC GAAGTCCCTT GTCGGGGGTT TGAGGAGTAG

CDR2

15
 Y G N S K R P S G V P D R F S G S ·
 151 TATGGTAACA GCAAGCGGCC CTCAGGGGTC CCTGACCGAT TCTCTGGCTC
 ATACCATTGT CGTTCGCGG GAGTCCCAG GACTGGCTA AGAGACCGAG

20
 · K S G T S A S L A I T G L Q S E D ·
 201 CAAGTCTGGC ACCTCAGCCT CCCTGGCCAT CACTGGGCTC CAGAGCGAGG
 GTTCAGACCG TGGAGTCGGA GGGACCGGTA GTGACCCGAG GTCTCGCTCC

CDR3

25
 · E A D Y Y C A S W T D G L S L V
 251 ATGAGGCTGA TTATTACTGC GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG
 TACTCCGACT AATAATGACG CGGTCGACCT GGCTGCCGGA CTCGGACCAC

30
 · V F G G G T K L T V L G
 301 GTGTTCCGGC GCGGCACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
 CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CGACTGGCAC GACCCG

IL-23 p19 3759EQ/QS

VL-HCO (SEQ ID NO:143): (La secuencia de aminoácidos VL es 5059^{OS})

35
 1 Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R ·
 CAGTCTGTGC TGACCCAGCC CCCCAGCGTG AGCGGGCCCC CCGGCCAGCG
 GTCAGACAGC ACTGGGTCCG GGGGTCCGAC TCGCCCGGGG GGCCGGTCCG

CDR1

40
 · V T I S C T G S S S N I G S G Y D ·
 51 CGTGACCATC AGCTGCACCG GCAGCAGCAG CAACATCGGC AGCGGCTACG
 GCAGTGGTAG TCGACGTGGC CGTCGTCGTC GTTGTAGCCG TCGCCGATGC

45
 · V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
 101 ACGTGCACCTG GTACCAGCAG CTGCCCGGCA CCGCCCCAA GCTGCTGATC
 TGCACGTGAC CATGGTCGTC GACGGGCCGT GGCGGGGTT CGACGACTAG

CDR2

50
 Y G N S K R P S G V P D R F S G S ·
 151 TACGGCAACA GCAAGCGCCC CAGCGGCGTG CCCGACCGCT TCAGCGGCAG
 ATGCCGTTGT CGTTCGCGGG GTCGCCGCAC GGGCTGGCGA AGTCGCGGTC

55
 · K S G T S A S L A I T G L Q S E D ·
 201 CAAGAGCGGC ACCAGCGCCA GCCTGGCCAT CACCGGCCTC CAGAGCGAGG
 GTTCTCGCCG TGGTCGCGGT CGGACCCGTA GTGGCCGGAG GTCTCGCTCC

CDR3

60
 · E A D Y Y C A S W T D G L S L V
 251 ACGAGGCCGA CTAATACTGT GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG
 TGCTCCGGCT GATGATGACA CGGTCGACCT GGCTGCCGGA CTCGGACCAC

65
 · V F G G G T K L T V L G
 301 GTGTTCCGGC GCGGCACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
 CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CGACTGGCAC GACCCG

IL-23 p19 3759EQ/QS

VL-MOR (SEQ ID NO:144): (La secuencia de aminoácidos VL es 5059^{as})

```

5      Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1      CAGTACGTCG TGACCCAGCC GCCTTCAGTG AGTGGCGCAC CAGGTCAGCG
      TACTCGCACG ACTGGGTCCG CGGAAGTCAC TCACCGCGTG GTCCAGTCGC

                                CDR1
                                -----
10     - V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51     TGTGACCATC TCGTGTACGG GCAGCAGCAG CAACATTGGT TCTGGTTATG
      ACACTGGTAG AGCACATGCC CGTCGTCGTC GTTGTAAACA AGACCAATAC

                                -----
15     - V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101    ATGTGCATTG GTACCCAGCAG TTGCCCGGGA CGGCGCCGAA ACTTCTGATT
      TACACGTAAC CATGGTCGTC AACGGGCCCT GCCGCGGCTT TGAAGACTAA

                                CDR2
                                -----
20     Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151    TATGGTAATT CTAAGCGTCC CTCAGGCGTG CCGGATCGTT TTAGCGGATC
      ATACCATTAA GATTCCGAGG GAGTCCGCAC GGCCTAGCAA AATCGCCTAG
      - K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
25     CAAAAGCGGC ACCAGCGCGA GCCTTGCGAT TACGGGCGTG CAAAGCGAAG
      GTTTCGCCG TGGTCGCGCT CGGAACGCTA ATGCCCGGAC GTTTCGCTTC

                                CDR3
                                -----
30     - E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251    ACGAAGCGGA TTATTATTGC GCTTCTTGGG CTGATGGTCT TTCTCTTGT
      TGCTTCGCCT AATAATAACG CGAAGAACCT GACTACCAGA AAGAGAACAA

                                -----
35     V F G G G T K L T V L G
301    GTGTTTGGCG GCGGCACGAA GTTAACCGTT CTTGGC
      CACAAAACCG CCGCGTGCTT CAATGGCAA GAACCG
  
```

Tabla 10

5 **SEC ID N°:145 (subunidad de IL-23p19 humana)**

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

LISTADO DE SECUENCIAS

- 50 <110> JANSSEN BIOTECH, INC.
 <120> ANTICUERPOS ANTI-IL-23 HUMANOS, COMPOSISICONES, PROCEDIMIENTOS Y USOS
 <130> P069429EP
- 55 <140>
 <141> 2006-12-28
- 60 <150> EP 12174197.9
 <151> 2006-12-28
- <150> EP 06846836.2
 <151> 2006-12-28
- 65 <150> PCT/US2006/062674

ES 2 807 928 T3

<151> 2006-12-28

<150> 60/754,889

<151> 2005-12-29

5

<160> 147

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

10

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15

<400> 1

Asn Tyr Ala Ile Ser
1 5

20

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<400> 2

Ser Asn Tyr Ile Ser
1 5

30

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35

<400> 3

Asn Tyr Trp Ile Ser
1 5

40

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

45

<400> 4

Ser Tyr Trp Ile Thr
1 5

50

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

55

<400> 5

Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5

60

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

65

ES 2 807 928 T3

<400> 6

Ser Phe Gly Met Ser
1 5

5

<210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Phe Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Leu Ile Asp Pro Asn Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 12
<211> 17

65

ES 2 807 928 T3

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12

5 Leu Ile Asp Pro Val Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

10 <210> 13
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 13

 Leu Ile Asp Pro Met Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

20 <210> 14
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 14

 Ile Asn Ala His Leu Gly Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
 1 5 10 15

30 <210> 15
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 15

 Ile Ser Pro Gly Thr Gly Ile Asn Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

40 <210> 16
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia humana sintetizada

50 <220>
 <221> no seguro
 <222> (1)
 <223> Donde Xaa puede ser G, I, o L

55 <220>
 <221> no seguro
 <222> (2)
 <223> Donde Xaa puede ser I o S

60 <220>
 <221> no seguro
 <222> (3)
 <223> Donde Xaa puede ser I, P, N, o D

65 <220>

<221> no seguro
 <222> (4)
 <223> Donde Xaa puede ser P, G, o A

5

<220>
 <221> no seguro
 <222> (5)
 <223> Donde Xaa puede ser I, M, P,
 <223> T, H, N, o V

10

<220>
 <221> no seguro
 <222> (6)
 <223> Donde Xaa puede ser F, I, G, o L

15

<220>
 <221> no seguro
 <222> (7)
 <223> Donde Xaa puede ser G o I

20

<220>
 <221> no seguro
 <222> (8)
 <223> Donde Xaa puede ser H, Y, N, o G

25

<220>
 <221> no seguro
 <222> (9)
 <223> Donde Xaa puede ser A o T

30

<220>
 <221> no seguro
 <222> (10)
 <223> Donde Xaa puede ser N, W, o Y

35

<400> 16

	Xaa	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln									
	1				5					10					15	
40	Gly															

<210> 17
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45

<400> 17

	Trp	Ile	Arg	Pro	Gly	Asp	Ser	Asp	Thr	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe	Glu
	1				5					10					15	
50	Gly															

<210> 18
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55

<400> 18

	Val	Ser	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser
	1				5					10					15	
60	Val	Lys	Gly													

<210> 19
 <211> 17

65

ES 2 807 928 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

5
Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

10 <210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <400> 20

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

20
<210> 21
<211> 17
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens

<400> 21

30 Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

35 <210> 22
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

40
Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Val Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

45
1 5 10 15
Gly

50 <210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

55 Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ser Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

60 <210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

65 <400> 24

ES 2 807 928 T3

Phe Ile Ser Pro Asp Gly Ser His Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 5 Gly
 <210> 25
 <211> 17
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 Ile Ile Ser Pro Ser Gly Ser Thr Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 15 Gly
 <210> 26
 <211> 17
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 26
 Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ala Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 25 Gly
 <210> 27
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30
 <400> 27
 Ile Ile Asp Pro Val Ser Ser Trp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 35 Gly
 <210> 28
 <211> 17
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Secuencia humana sintetizada
 45
 <220>
 <221> no seguro
 <222> (3)
 <223> Donde Xaa puede ser D o S
 50
 <220>
 <221> no seguro
 <222> (5)
 <223> Donde Xaa puede ser S, V, D, o T
 55
 <220>
 <221> no seguro
 <222> (6)
 <223> Donde Xaa puede ser N, S, o G
 60
 <220>
 65

ES 2 807 928 T3

<221> no seguro
 <222> (8)
 <223> Donde Xaa puede ser Y, W, T, H, V, S, o A

5 <220>
 <221> no seguro
 <222> (10)
 <223> Donde Xaa puede ser N, D, R, K, o W

10 <400> 28

Ile Ile Xaa Pro Xaa Xaa Ser Xaa Thr Xaa Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

15 <210> 29
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 29

Asn Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 30
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 30

Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

40 <210> 31
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <400> 31

Asn Ile Glu His Lys Phe Met Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

50 <210> 32
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <400> 32

Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr His Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

65 <210> 33
 <211> 19
 <212> PRT

ES 2 807 928 T3

<213> Homo sapiens

<400> 33

5 Ser Ile Glu His Lys Tyr Thr Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Pro
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

10 <210> 34
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 34

 Gln Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

20

 <210> 35
 <211> 19
 <212> PRT
25 <213> Homo sapiens

<400> 35

30 Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

35 <210> 36
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36

40 Asn Ile Glu Gly Lys Tyr Thr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

45 <210> 37
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 37

 Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Leu Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

55 <210> 38
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60 <400> 38

 Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Val Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

65

ES 2 807 928 T3

<210> 39
 <211> 19
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 39

 10 Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

 15 <210> 40
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 20 <400> 40

 Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val
 1 5

 25
 <210> 41
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 41

 Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met Phe
 1 5 10 15
 35 Asp Leu

 <210> 42
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 42

 His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr
 1 5
 45

 <210> 43
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 43

 Gly Thr Phe Trp Ser Phe Gly Asn Tyr Phe Ala Asn
 1 5 10
 55

 <210> 44
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 44

 Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val
 1 5
 65

ES 2 807 928 T3

5 Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 58
 15 His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser Thr Thr
 1 5
 <210> 59
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 59
 25 Gln Gln Tyr Ser His Leu Leu Ile Thr
 1 5
 <210> 60
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 60
 35 Gln Gln Tyr Ser His Ile Ser Leu Thr
 1 5
 <210> 61
 <211> 9
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 61
 45 Gln Gln Phe Ala His Ile Leu Leu Thr
 1 5
 <210> 62
 <211> 9
 50 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 62
 55 Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro Phe Thr
 1 5
 <210> 63
 <211> 9
 60 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 63
 65

ES 2 807 928 T3

5 Gln Gln Phe Ile Thr Tyr Leu Pro Thr
1 5
<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
10 <400> 64

15 Gln Gln Asp Ala Leu Ser Pro Phe Thr
1 5
<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
20 <400> 65

25 Gln Gln Asp Arg Gly Thr Pro Phe Thr
1 5
<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
30 <400> 66

35 Gln Gln Ser Leu Asn Ile Pro Phe Thr
1 5
<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
40 <400> 67

45 Gln Gln Asp Thr Ser Ser Pro Phe Thr
1 5
<210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
50 <220>
<223> Secuencia humana sintetizada
55 <220>
<221> no seguro
<222> (3)
<223> Donde Xaa puede ser T, F, D, o S
60 <220>
<221> no seguro
<222> (4)
<223> Donde Xaa puede ser S, I, A, T, R, o L
65 <220>
<221> no seguro

ES 2 807 928 T3

<222> (5)
 <223> Donde Xaa puede ser N, T, L, S, o G

<220>
 5 <221> no seguro
 <222> (6)
 <223> Donde Xaa puede ser T, Y, S, o I

<220>
 10 <221> no seguro
 <222> (7)
 <223> Donde Xaa puede ser P o L

<220>
 15 <221> no seguro
 <222> (8)
 <223> Donde Xaa puede ser F o P

<400> 68
 20

	Gln	Gln	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Phe	Thr
	1				5					10

<210> 69
 25 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 69
 30

	Gln	Thr	Tyr	Ala	Ser	Leu	Gly	Pro	Gly	Glu	Val
	1				5					10	

<210> 70
 35 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 70
 40

	Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser	Glu	Pro	Val	Thr
	1				5				

<210> 71
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 71
 50

	Ser	Ser	Trp	Thr	Pro	Ser	Ser	Val	Val
	1				5				

<210> 72
 55 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 72
 60

	Ser	Ser	Trp	Thr	Asp	Thr	Pro	Asn	Met	Ile	Val
	1				5					10	

<210> 73
 65 <211> 11
 <212> PRT

ES 2 807 928 T3

<213> Homo sapiens

<400> 73

5 Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val
1 5 10

<210> 74

10 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Secuencia humana sintetizada

<220>

<221> no seguro

<222> (1)

20 <223> Donde Xaa puede ser S o A

<220>

<221> no seguro

<222> (6)

25 <223> Donde Xaa puede ser T o G

<220>

<221> no seguro

<222> (7)

30 <223> Donde Xaa puede ser P o L

<220>

<221> no seguro

<222> (8)

35 <223> Donde Xaa puede ser S o N

<220>

<221> no seguro

<222> (9)

40 <223> Donde Xaa puede ser S, M, o L

<220>

<221> no seguro

<222> (10)

45 <223> Donde Xaa puede ser I o V

<400> 74

50 Xaa Ser Trp Thr Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val
1 5 10

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

55 <213> Homo sapiens

<400> 75

60 Ser Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Pro Leu Val Val
1 5 10

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

65 <213> Homo sapiens

ES 2 807 928 T3

<400> 76
 5 Gly Ser Tyr Asp Val Tyr Gly Arg Phe Tyr Val
 1 5 10
 <210> 77
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 77
 15 Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Leu Gln Arg Ile Val
 1 5 10
 <210> 78
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 78
 25 Gln Thr Tyr Tyr Phe Ser Tyr Ser Gly Pro Val
 1 5 10
 <210> 79
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 79
 35 Gly Ser Trp Asp Pro Ile Phe Ser Tyr Glu Val
 1 5 10
 <210> 80
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 80
 45 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 50 Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 55 Ala Arg Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 60 <210> 81
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 65

<400> 81

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

<210> 82

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<400> 82

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

<210> 83

45 <211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

50

<400> 83

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

65

ES 2 807 928 T3

<210> 84
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 84

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

<210> 85
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 85

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

<210> 86
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 86

55

ES 2 807 928 T3

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

20 <210> 87
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 87
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 35 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met
 100 105 110
 40 Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

45 <210> 88
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 88

ES 2 807 928 T3

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

20 <210> 89
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 89

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

45 <210> 90
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 90

ES 2 807 928 T3

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

20 <210> 91
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 91

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

45 <210> 92
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 92

ES 2 807 928 T3

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

20 <210> 93
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 93
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 35 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro
 85 90 95
 40 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

45 <210> 94
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 94
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 55 Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 65 70 75 80
 60 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro
 85 90 95
 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

ES 2 807 928 T3

<210> 95
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5
 <400> 95

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

<210> 96
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30
 <400> 96

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

<210> 97
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50
 <400> 97

ES 2 807 928 T3

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

<210> 98
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 98

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

<210> 99
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 99

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

ES 2 807 928 T3

<210> 100
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5
 <400> 100

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

<210> 101
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30
 <400> 101

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

<210> 102
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55
 <400> 102

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

ES 2 807 928 T3

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

20 <210> 106
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 106

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

45 <210> 107
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 107

ES 2 807 928 T3

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

20 <210> 108
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 108
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 30 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Pro Ser Gly Ser Thr Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 35 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 40 Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

45 <210> 109
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 109

ES 2 807 928 T3

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

20 <210> 110
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 110

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

45 <210> 111
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 111

ES 2 807 928 T3

5
10
15

```

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

```

20
<210> 112
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25
30
35
40

```

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

```

45
<210> 113
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

50
55

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1      5      10      15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
 20      25      30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35      40      45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

```

ES 2 807 928 T3

```

          50          55          60
    Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
    65          70          75          80

5      Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr Pro Ser
          85          90          95
    Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105

10     <210> 114
        <211> 111
        <212> PRT
        <213> Homo sapiens

15     <400> 114

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

        <210> 115
        <211> 111
35     <212> PRT
        <213> Homo sapiens

        <400> 115

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

55

        <210> 116
        <211> 111
        <212> PRT
60     <213> Homo sapiens

        <400> 116

```

ES 2 807 928 T3

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

<210> 117
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 117

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

<210> 118
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 118

ES 2 807 928 T3

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

20 <210> 119
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 119

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

45 <210> 120
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 120

ES 2 807 928 T3

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

20 <210> 121
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 121

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

45 115 120

50 <210> 122
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <400> 122

ES 2 807 928 T3

5
10
15

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

20
25

<210> 123
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25
30
35
40

<400> 123

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

45
50

<210> 124
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50
55

<400> 124

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Ala
 50 55 60

ES 2 807 928 T3

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

10 <210> 125
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 125

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

35 <210> 126
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <400> 126

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

60 <210> 127
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

65

ES 2 807 928 T3

<400> 127

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

20 <210> 128
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 128

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

45 <210> 129
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 129

ES 2 807 928 T3

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

<210> 130
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 130

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

<210> 131
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 131

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

65

ES 2 807 928 T3

<210> 132
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 132

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

<210> 133
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

30 <400> 133

	caggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
	tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	agcaactaca	tcagctgggt	gcgacaggcc	120
	cctggacaag	ggcttgagtg	gatggggatc	agccctggca	ccggtatcaa	cgcatactac	180
	gcacagaagt	tccagggcag	agtcacgatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240
35	atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagaagcaag	300
	aagggcatgt	acggcggctg	gacctacccc	ctgatgatgt	tcgacctgtg	gggccagggc	360
	accctggtga	ccgtgagcag	c				381

<210> 134
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

45 <400> 134

	caggtgcagc	tggtgcagag	cggcgccgag	gtgaagaagc	ccggcagcag	cgtgaaggtg	60
	agctgcaagg	ccagcggcgg	caccttcagc	agcaactaca	tcagctgggt	gcgccaggcc	120
	cccggccagg	gcctggagtg	gatgggcatc	agccccggca	ccggcatcaa	cgcctactac	180
	gcccagaagt	tccagggccg	cgtgaccatc	accgcccagc	agagcaccag	caccgcctac	240
50	atggagctga	gcagcctgcg	cagcagggac	accgcccgtgt	actactgcgc	ccgcagcaag	300
	aagggcatgt	acggcggctg	gacctacccc	ctgatgatgt	tcgacctgtg	gggccagggc	360
	accctggtga	ccgtgagcag	c				381

<210> 135
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

60 <400> 135

65

ES 2 807 928 T3

5 caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cctccggagg cactttttct tctaattata tttcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcatt tctcctggta ctggtattaa tgcttattat 180
 gctcagaagt ttcagggtcg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttctaag 300
 aagggtatgt atggtggttg gacttatcct cttatgatgt ttgatctttg gggccaaggc 360
 accctggtga cggttagctc a 381

10 <210> 136
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 136

20 gagatcgtgc tgaccagag ccccgccacc ctgagcctga gcccggcga gcgcccacc 60
 ctgagctgcc gcgccagcca gagcgtgagc agcaactacc tggcctggta ccagcagaag 120
 cccggccagg ccccccgcct gctgatctac tacgccagcc gccgcgccac cggcgtgcc 180
 gcccgttca gcggcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag cagcctggag 240
 cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagaccagca acaccccctt caccttcggc 300
 cagggcacca aggtggagat caag 324

25 <210> 137
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

30 <400> 137

35 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcaactact tagcctggta ccaacagaaa 120
 cctggccaagg ctcccaggct cctcatctat tacgcatccc gcagggccac tggcgtgcca 180
 gccaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 240
 cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagacttcta atactccttt tacctttggc 300
 cagggtagca aagttgaaat taaa 324

40 <210> 138
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

45 <400> 138

50 gagatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggga acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctaattatc tggcctggta ccagcagaaa 120
 ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat tatgcttctc gtcgtgcaac tgggggtcccg 180
 gcgctgttta gcggctctgg atccggcagc gattttaccg tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcgggtgta ttattgccag cagacttcta atactccttt tacctttggc 300
 cagggtagca aagttgaaat taaa 324

55 <210> 139
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

60 <400> 139

65

ES 2 807 928 T3

5 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60
 tcctgtaag gttctggata cagctttagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atcgacccta gcaactctta caccagatac 180
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagatggtac 300
 tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

10 <210> 140
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 140
 gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaagaagc cgggcgagag cctgaagatc 60
 agctgcaag ggcagcggcta cagcttcagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccggcaag gcctggagtg gatgggcatc atcgaccca gcaacagcta caccgcctac 180
 agccccagct tccagggcca ggtgaccatc agcgcgaca agagcatcag caccgcctac 240
 20 ctgcagtgga gcagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgcgc ccgctggtac 300
 tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

25 <210> 141
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

30 <400> 141
 gaggtgcaat tggttcagag cggcgcgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
 agctgcaaag gttccggata ttccttttct aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
 cctgggaag gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctaatagcta taccgcctat 180
 35 tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcgata aaagcattag caccgcgtat 240
 cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgctggtat 300
 tataagcctt ttgatgtttg gggccaagggc accctggtga cggttagctc a 351

40 <210> 142
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

45 <400> 142
 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg agcggttatg atgtacactg gtaccagcag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaagcggcc ctgaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 50 cagagcgagg atgaggctga ttattactgc gccagctgga ccgacggcct gagcctggtg 300
 gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

55 <210> 143
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 143

ES 2 807 928 T3

5 cagagcgtgc tgaccagcc cccagcgtg agcggcgccc cggccagcg cgtgaccatc 60
 agctgcaccg gcagcagcag caacatcggc agcggctacg acgtgcactg gtaccagcag 120
 ctgcccggca ccgcccccaa gctgctgacg tacggcaaca gcaagcgccc cagcggcgtg 180
 cccgaccgct tcagcggcag caagagcggc accagcgcca gcctggccat caccggcctc 240
 cagagcgagg acgaggccga ctactactgt gccagctgga ccgacggcct gagcctggtg 300
 gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

10 <210> 144
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 144
 cagagcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
 tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggg tctggttatg atgtgcattg gtaccagcag 120
 ttgcccggga cggcgccgaa acttctgatt tatggtaatt ctaagcgtcc ctcagggcgtg 180
 ccggatcgtt ttagcggatc caaaagcggc accagcgcga gccttgatg tacgggcctg 240
 caaagcgaag acgaagcga ttattattgc gcttcttggg ctgatggtct ttctcttgtt 300
 gtgtttggcg gcggcacgaa gttaccggtt cttggc 336

25 <210> 145
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 145
 Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
 1 5 10 15
 Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
 20 25 30
 35 Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
 35 40 45
 Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
 50 55 60
 40 Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
 65 70 75 80
 Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
 85 90 95
 45 Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
 100 105 110
 Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu
 115 120 125
 50 Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
 130 135 140
 Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
 145 150 155 160
 Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
 165 170 175
 55 Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
 180 185

60 <210> 146
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 146

ES 2 807 928 T3

Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Ser Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

5
 <210> 147
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10
 <400> 147

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

REIVINDICACIONES

1. un anticuerpo para IL-23p19 aislado, en donde dicho anticuerpo se genera completamente humano a partir de expresión de fagos y se une a IL-23p19 humana o un fragmento de la misma, en donde dicho anticuerpo se une a IL-23p19 humana en uno o más de los residuos de aminoácidos 93-105 de la SEC ID N°:145.

2. Un anticuerpo que se une competitivamente a IL-23p19 con:

- (A) el anticuerpo de IL-23p19 aislado de acuerdo con la reivindicación 1, o
- (B) un anticuerpo de IL-23p19 aislado que comprende:

(i)

(a) por lo menos una región variable de la cadena ligera, dicha región variable de la cadena ligera comprendiendo:

una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera 1 de la región determinante de la complementariedad (CDRL1) de la SEC ID N°: 46;
una secuencia de aminoácidos de la CDRL2 de la SEC ID N°:52; y
una secuencia de aminoácidos de la CDRL3 seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID N°:58-61; y

(b) por lo menos una región variable de la cadena pesada, dicha región variable de la cadena pesada comprendiendo:

una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada 1 de la región determinante de la complementariedad (CDRH1) de la SEC ID N°:1;
una secuencia de aminoácidos de la CDRH2 seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID N°:7 y 8; y
una secuencia de aminoácidos de la CDRH3 de la SEC ID N°:40;

(ii)

(a) por lo menos una región variable de la cadena ligera, dicha región variable de la cadena ligera comprendiendo:

una secuencia de aminoácidos de la CDRL1 de la SEC ID N°: 47;
una secuencia de aminoácidos de la CDRL2 de la SEC ID N°:53; y
una secuencia de aminoácidos de la CDRL3 seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID N°:62-67; y

(b) por lo menos una región variable de la cadena pesada, dicha región variable de la cadena pesada comprendiendo:

una secuencia de aminoácidos de la CDRH1 de la SEC ID N°:2;
una secuencia de aminoácidos de la CDRH2 seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID N°:9-15; y
una secuencia de aminoácidos de la CDRH3 de la s SEC ID N°:41;

(iii)

(a) por lo menos una región variable de la cadena ligera, dicha región variable de la cadena ligera comprendiendo:

una secuencia de aminoácidos de la CDRL1 de la SEC ID N°: 49;
una secuencia de aminoácidos de la CDRL2 de la SEC ID N°:55; y
una secuencia de aminoácidos de la CDRL3 de la SEC ID N°:70; y

(b) por lo menos una región variable de la cadena pesada, dicha región variable de la cadena pesada comprendiendo:

una secuencia de aminoácidos de la CDRH1 de la SEC ID N°:4;
una secuencia de aminoácidos de la CDRH2 de la SEC ID N°:18; y
una secuencia de aminoácidos de la CDRH3 de la s SEC ID N°:43;

(iv)

(a) por lo menos una región variable de la cadena ligera, dicha región variable de la cadena ligera comprendiendo:

5 una secuencia de aminoácidos de la CDRL1 de la SEC ID N°: 50;
 una secuencia de aminoácidos de la CDRL2 de la SEC ID N°:56; y
 una secuencia de aminoácidos de la CDRL3 seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID
 10 N°:58-68 y 71-73; y

(b) por lo menos una región variable de la cadena pesada, dicha región variable de la cadena pesada comprendiendo:

15 una secuencia de aminoácidos de la CDRH1 de la SEC ID N°:5;
 una secuencia de aminoácidos de la CDRH2 seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID N°:19
 y 21-27; y
 una secuencia de aminoácidos de la CDRH3 de la s SEC ID N°:44;

(v)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo que
 consiste de las SEC ID N°:82-85; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo que
 consiste de de las SEC ID N°: 80 y 81;

(vi)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo que
 consiste de las SEC ID N°:93-98; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo que
 consiste de de las SEC ID N°: 86-92;

(vii)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera de la SEC ID N°:102; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada de la SEC ID N°:101;

(viii)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo que
 consiste de las SEC ID N°:113-116; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo que
 consiste de de las SEC ID N°: 103-112;

(ix)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera que tiene por lo menos un
 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste
 50 de las SEC ID N°:82-85; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada que tiene por lo menos un
 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste
 de las SEC ID N°:80 y 81;

(x)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera que tiene por lo menos un
 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste
 de las SEC ID N°:93-98; y

(b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada que tiene por lo menos un
 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste
 60 de las SEC ID N°:86-92;

(xi)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera que tiene por lo menos un

95% de identidad con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°:102; y
 (b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada que tiene por lo menos un 95% de identidad con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°:101;

5 (xii)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera que tiene por lo menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste de las SEC ID N°:113-116; y

10 (b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada que tiene por lo menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste de las SEC ID N°:103-112;

15 (xiii)

a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID N°:136-138; y

20 b) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID N°:133-135;

(xiv)

(a) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera codificada por la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID N°:142-144; y

25 (b) una secuencia aminoácidos de la región variable de la cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de las SEC ID N°:139-141;

(xv)

30 (a) una secuencia de la región variable de la cadena ligera codificada por un nucleótido que tiene por lo menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste de las SEC ID N°:136-138; y

35 (b) una secuencia de la región variable de la cadena pesada codificada por un nucleótido que tiene por lo menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste de las SEC ID N°:133-135; o

(xvi)

40 (a) una secuencia de la región variable de la cadena ligera codificada por un nucleótido que tiene por lo menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste de las SEC ID N°:142-144; y

45 (b) una secuencia de la región variable de la cadena pesada codificada por un nucleótido que tiene por lo menos un 95% de identidad con cualquiera de las secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste de las SEC ID N°:139-141.

3. Un anticuerpo para IL-23p19 de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho anticuerpo:

50 (a) se une a IL-23p19 con por lo menos una afinidad seleccionada de por lo menos 10^{-9} M, por lo menos 10^{-10} M, por lo menos 10^{-11} M, y por lo menos 10^{-12} M, por lo menos 10^{-13} M, por lo menos 10^{-14} M, y por lo menos 10^{-15} M, como se determina por resonancia de plasmones superficiales o el método de Kinexa; y/o

(b) modula por lo menos una actividad de por lo menos un polipéptido de IL-23.

4. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica por lo menos un anticuerpo para IL-23p19 aislado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

55 **5.** Un vector de ácido nucleico aislado que comprende la molécula de ácido nucleico aislada de acuerdo con la reivindicación 4.

60 **6.** Una célula huésped procariota o eucariota que comprende la molécula de ácido nucleico aislada de acuerdo con la reivindicación 5, opcionalmente en donde dicha célula huésped es por lo menos una seleccionada de las células COS-1, COS-7, HEK293, BHK21, CHO, BSC-1, Hep G2, 653, SP2/0, 293, HeLa, de mieloma o de linfoma, o cualquier célula derivada, inmortalizada o transformada de las mismas.

65 **7.** Un método para producir el por lo menos un anticuerpo para IL-23p19, que comprende traducir la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4 en condiciones in vitro, in vivo o in situ, de tal manera que el

anticuerpo para IL-23p19 se expresa en cantidades detectables o recuperables.

5 **8.** Una composición que comprende por lo menos un anticuerpo para IL-23p19 aislado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente que comprende además por lo menos un compuesto o polipéptido seleccionado de un marcador o indicador detectable, un antagonista de TNF, un fármaco antiinfeccioso, un fármaco para el aparato cardiovascular (CV), un fármaco para el sistema nervioso central (CNS), un fármaco para el sistema nervioso autónomo (SNA), un fármaco para las vías respiratorias, un fármaco para el tracto gastrointestinal (GI), un fármaco hormonal, un fármaco para el equilibrio de fluidos o electrolitos, un fármaco hematológico, un antineoplásico, un fármaco para inmunomodulación, un fármaco oftálmico, ótico o nasal, un fármaco tópico, un fármaco nutricional, una citocina y un antagonista de citocina.

10 **9.** El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en un método para diagnosticar o tratar una condición relacionada con IL-23 en una célula, tejido, órgano o animal, como en donde la condición relacionada con IL-23 se selecciona del grupo que consiste de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome clínicamente aislado, opcionalmente:

(a) en donde dicho anticuerpo es adecuado para la administración en una cantidad efectiva de 0,001-50 mg/kilogramo de dichas células, tejido, órgano o animal;

20 (b) donde dicho anticuerpo es adecuado para su administración por al menos un modo seleccionado de parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intrarticular, intrabronquial, intrabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelular, intracerebeloso, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraósteo, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretiniano, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, intralesional, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal o transdérmico; o

25 (c) dicho anticuerpo es adecuado para la administración antes, concurrentemente o después de dicho contacto o administración, de por lo menos una composición que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto o polipéptido seleccionado de un marcador o indicador detectable, un fármaco antiinfeccioso, un fármaco para el aparato cardiovascular (CV), un fármaco para el sistema nervioso central (CNS), un fármaco para el sistema nervioso autónomo (SNA), un fármaco para las vías respiratorias, un fármaco para el tracto gastrointestinal (GI), un fármaco hormonal, un fármaco para el equilibrio en fluidos o electrolitos, un fármaco hematológico, un antineoplásico, un fármaco para inmunomodulación, un fármaco oftálmico, ótico o nasal, un fármaco tópico, un fármaco nutricional, una citocina y un antagonista de citocina.

35 **10.** Un dispositivo médico, que comprende un anticuepro para IL-23p19 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho dispositivo es adecuado para poner en contacto o administrar dicho anticuerpo para IL-23p19 por al menos un modo seleccionado de parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intrarticular, intrabronquial, intrabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelular, intracerebeloso, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraósteo, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretiniano, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, intralesional, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, y transdérmico.

45 **11.** Un artículo de fabricación para uso diagnóstico o farmacéutico humano, que comprende material de envase y un recipiente que comprende una solución o una forma liofilizada de un anticuerpo para IL-23p19 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, opcionalmente donde dicho recipiente es un componente para un dispositivo o sistema de administración parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intrarticular, intrabronquial, intrabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intracelular, intracerebeloso, intracerebroventricular, intracólico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraósteo, intrapélvico, intrapericárdico, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretiniano, intraespinal, intrasinovial, intratorácico, intrauterino, intravesical, intralesional, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal o transdérmico.

50 **12.** Un método para producir un anticuerpo para IL-23p19 aislado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende proporcionar un célula huésped o célula vegetal o vegetal transgénica o animal transgénica no humana capaz de expresar en cantidades recuperables dicho anticuerpo.

Figura 1A

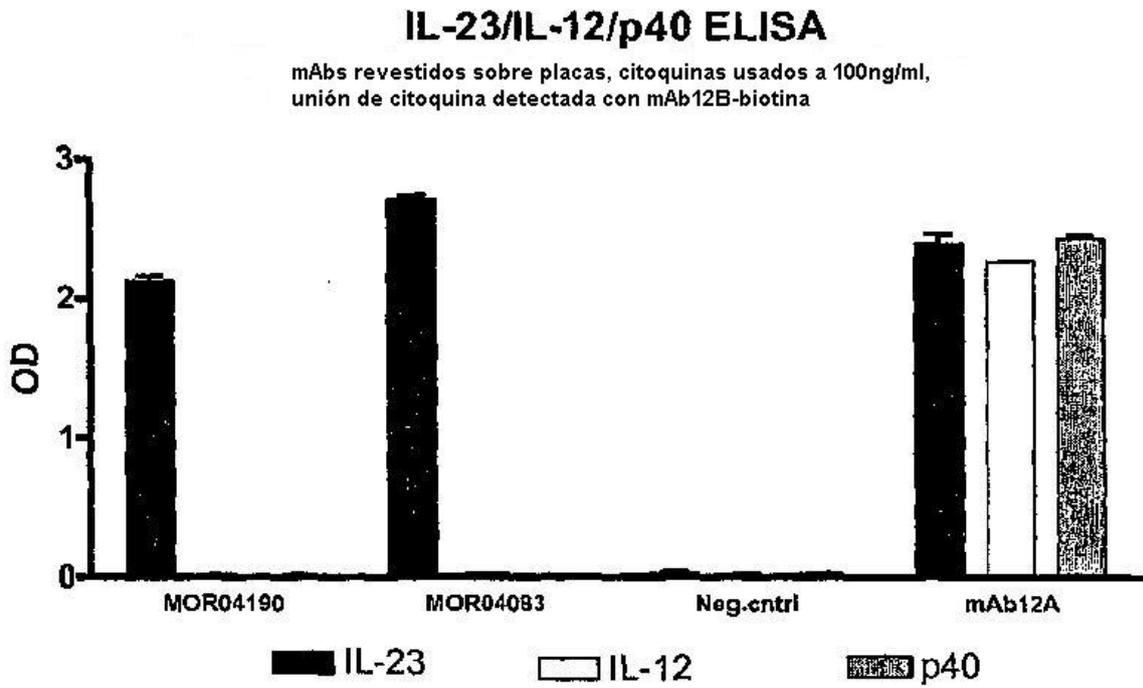


Figura 1B

Citoquina unida a placa - mAbs inmobilizados en ELISA
mAbs revestidos en placas, citoquinas usados a 100 ng/ml,
p40 humanos conteniendo citoquina unida detectada con mAb12B-biotina,
murina p40 conteniendo unión de citoquina detectada con 17.8-biotina

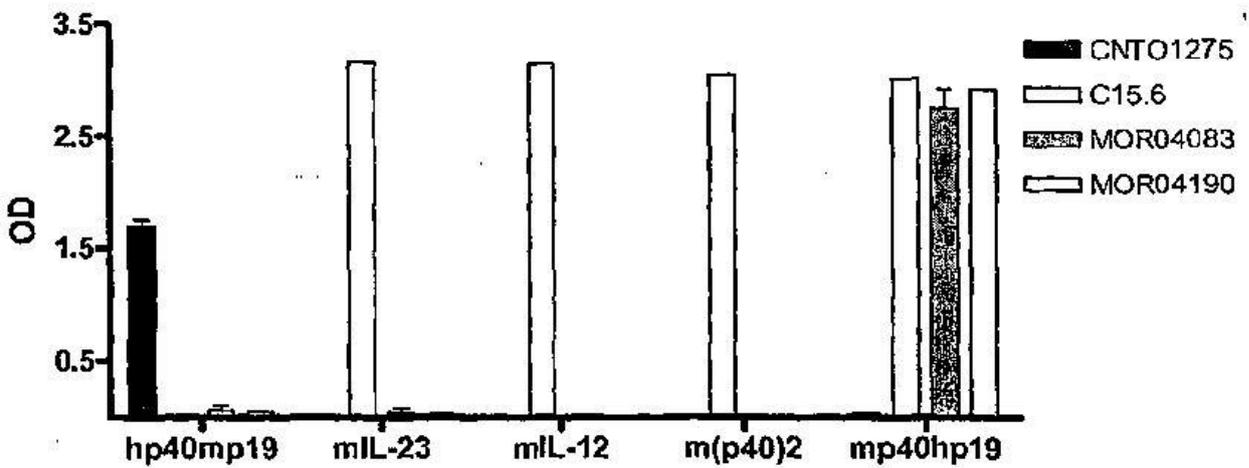


Figura 2

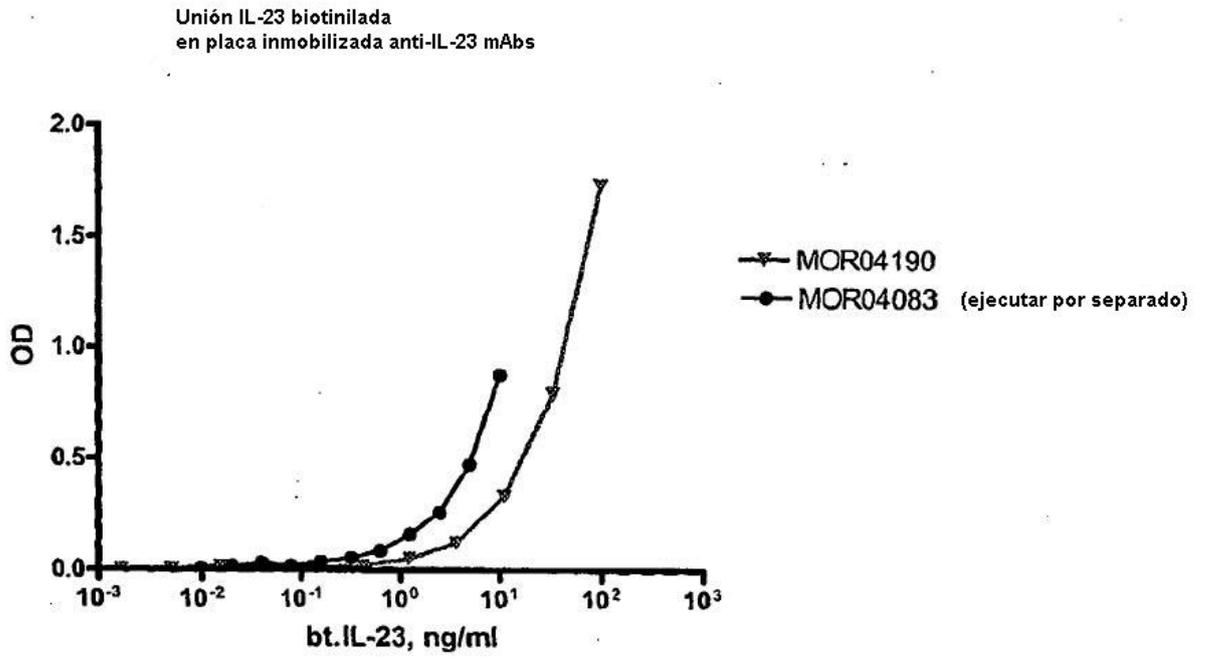


Figura 3A

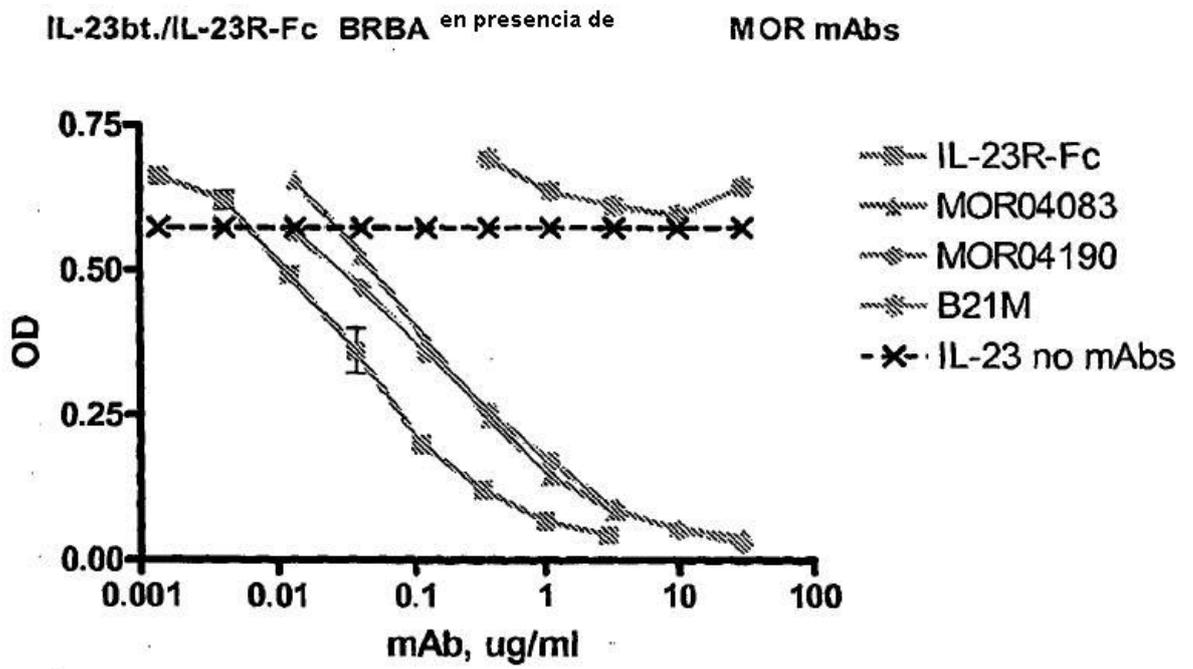


Figura 3B

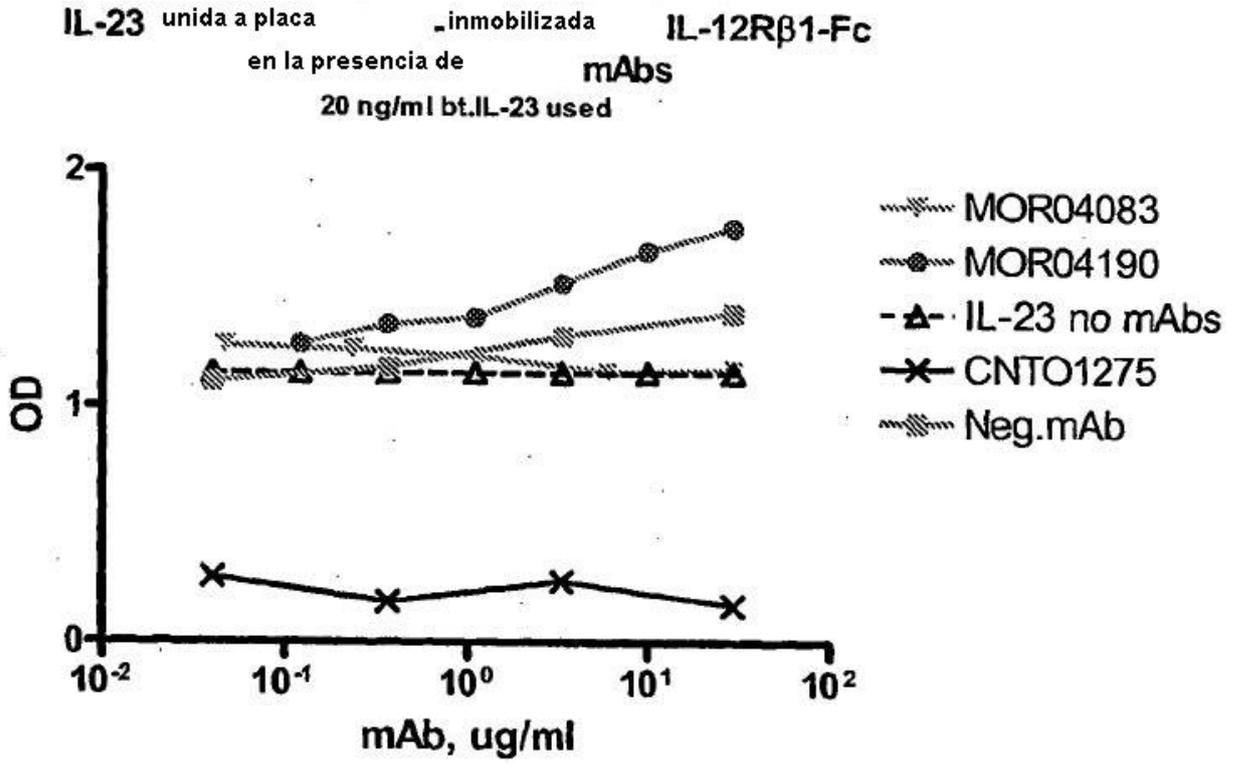


Fig. 3C

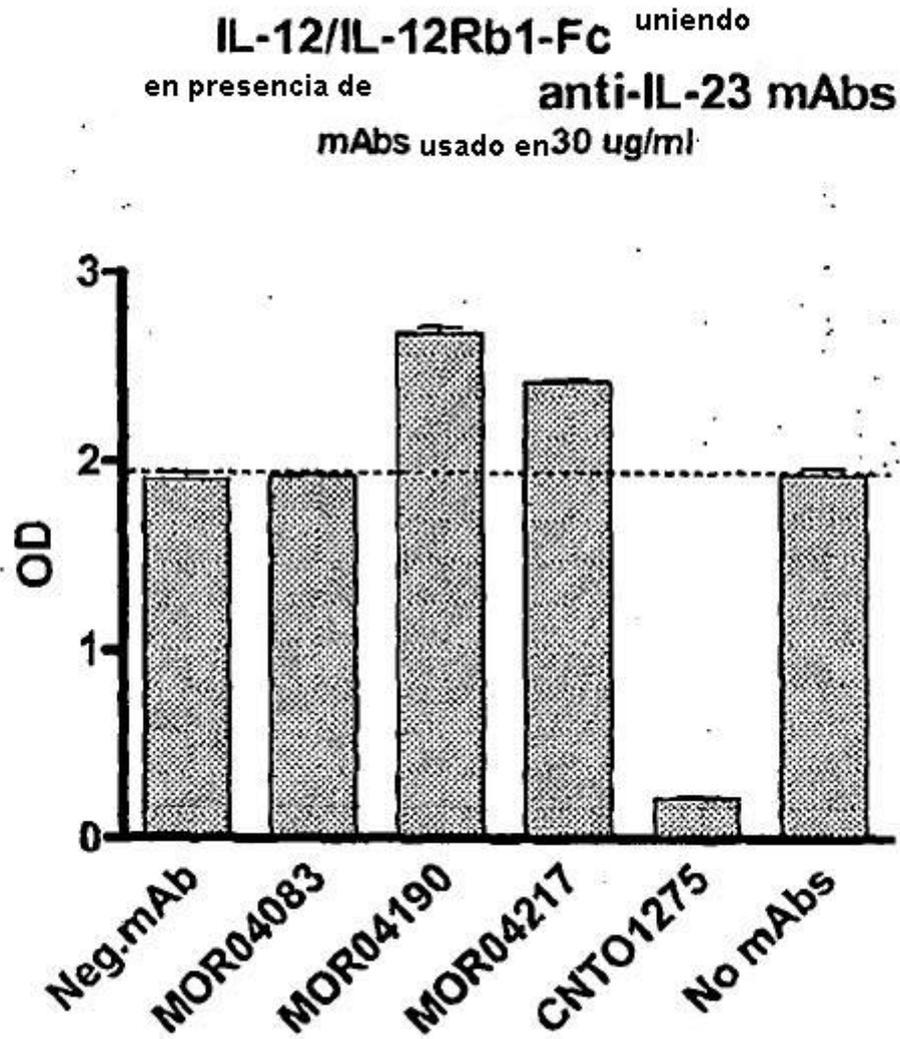


Figura 4

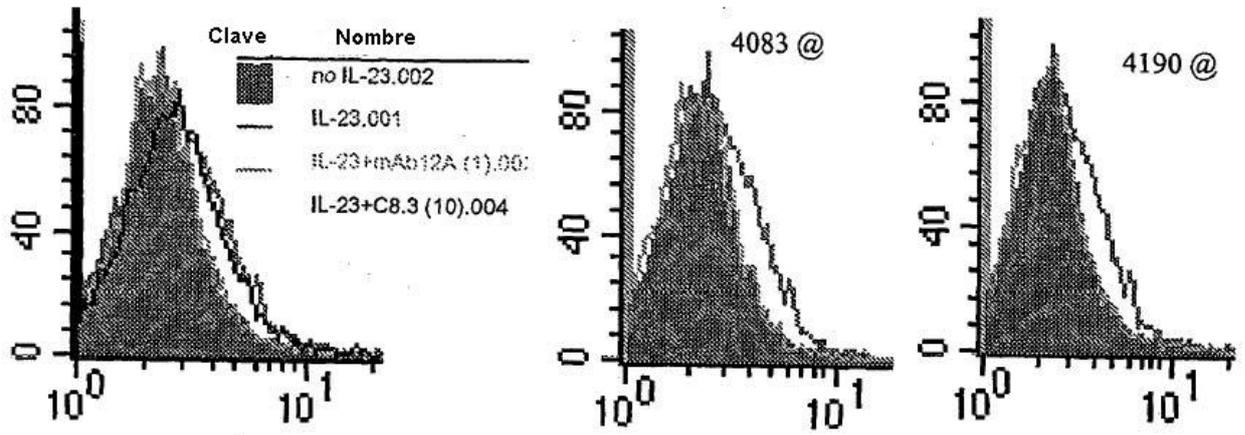


Figura 5A

Producción de IL-17 inducida por IL-23
en presencia de mAbs anti-IL-23

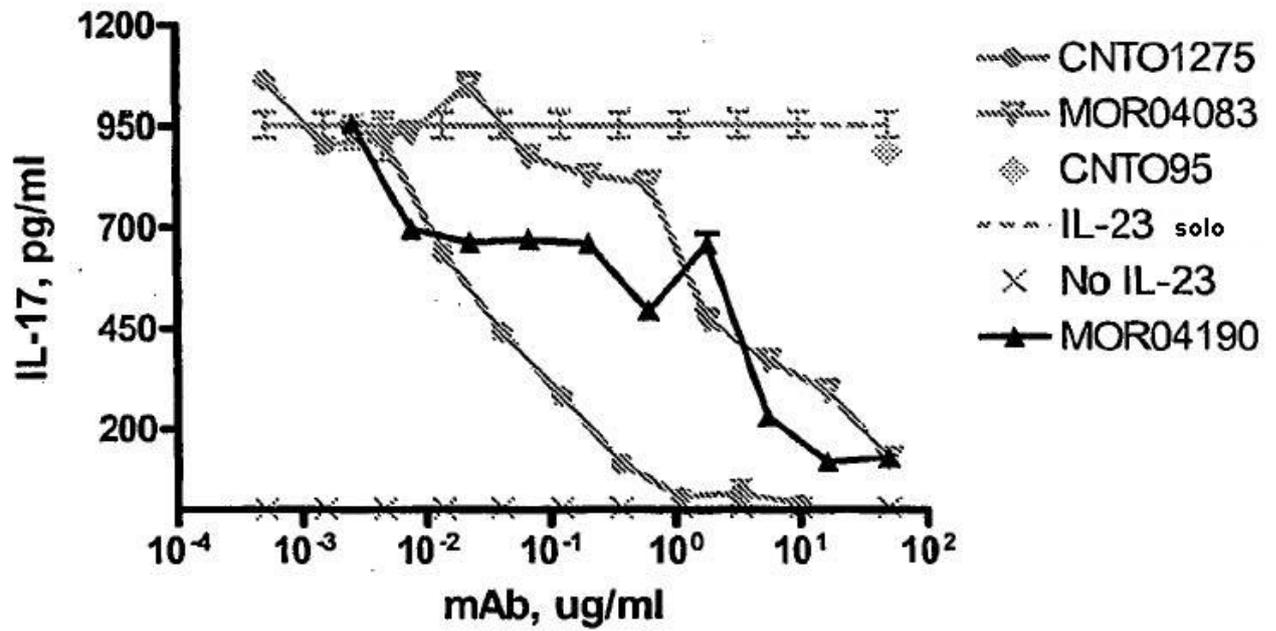


Figura 5B

Producción de IL-17 inducida por IL-23 nativa desde esplenocitos de murina en presencia o ausencia de mAbs IL-23 anti-humanos
 PBMC CM Humano (lote 1/99, 0.5%) usado como fuente de hIL-23

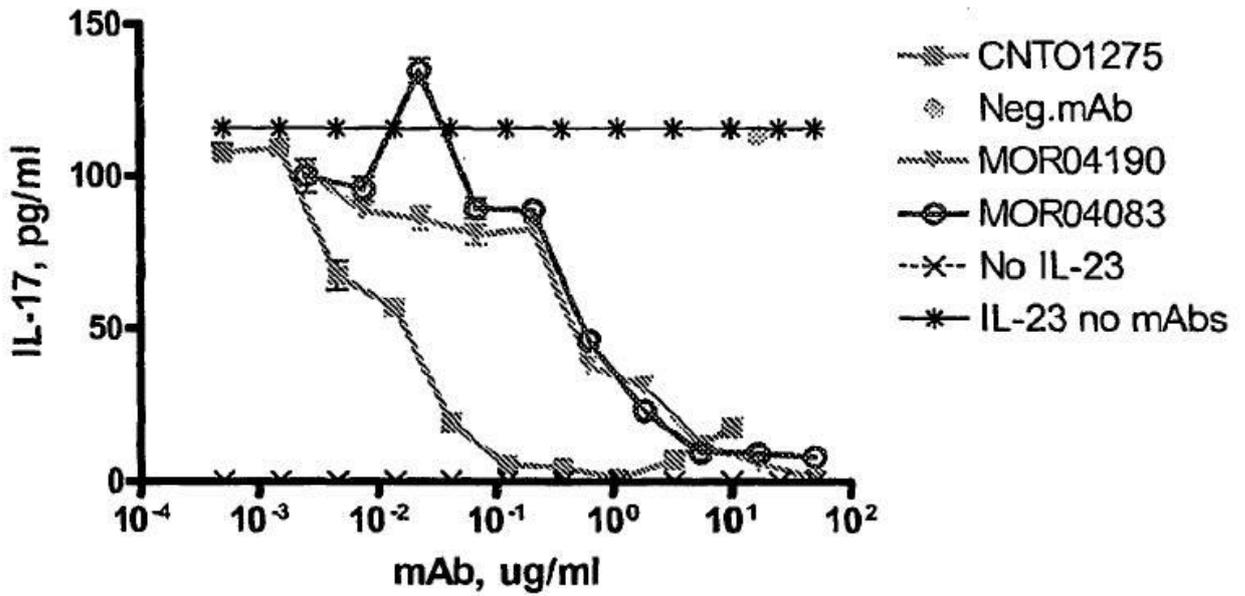


Figura 5C

Producción de IL-17 Cino PBMC CM-inducida desde espolonocitos de murina en presencia de mAbs IL-23 anti-humanos

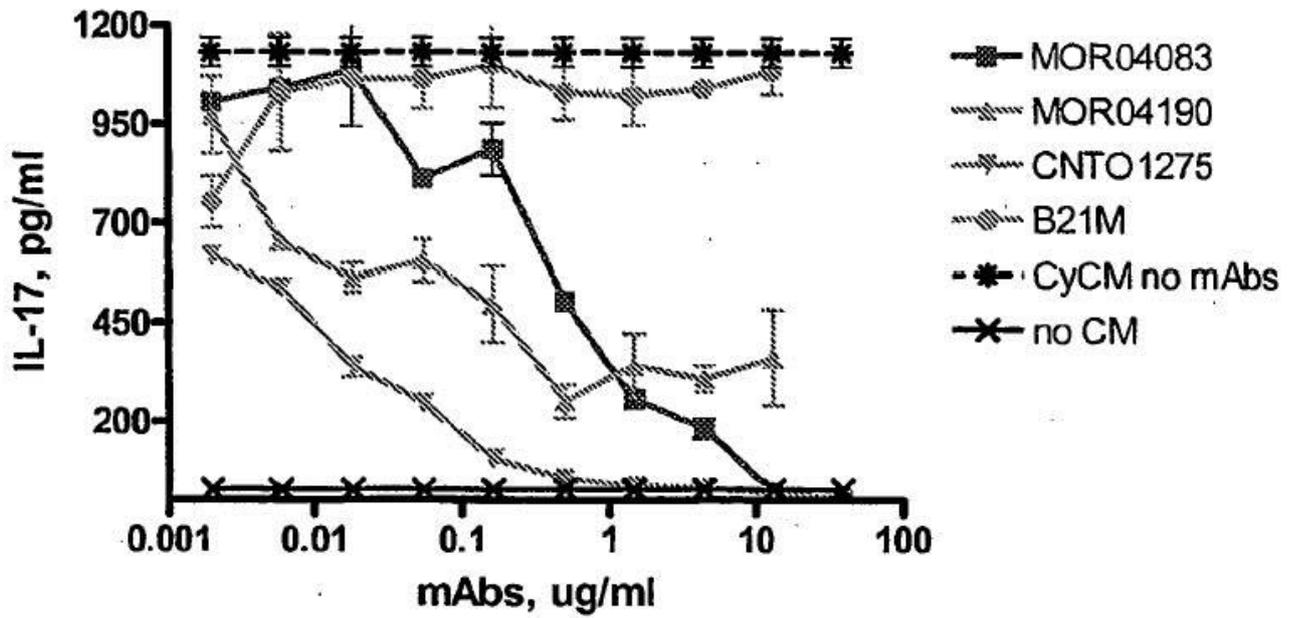


Figura 6

Producción de IFN γ IL-12 inducida desde células NK92MI en presencia de mAbs anti-IL23

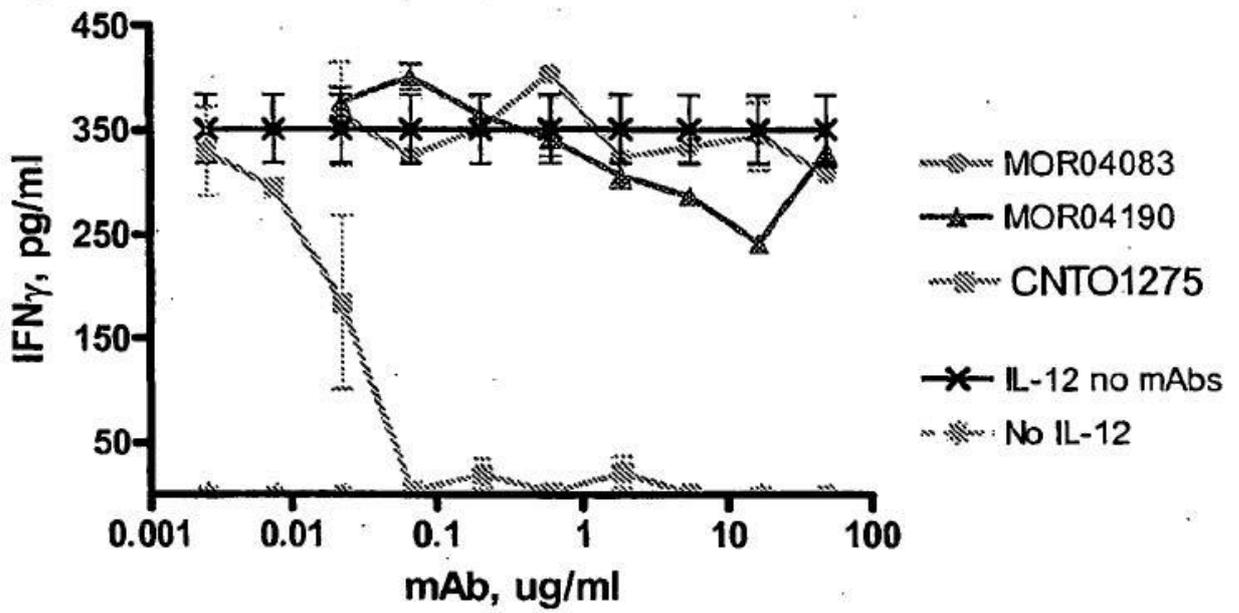


Figura 7A

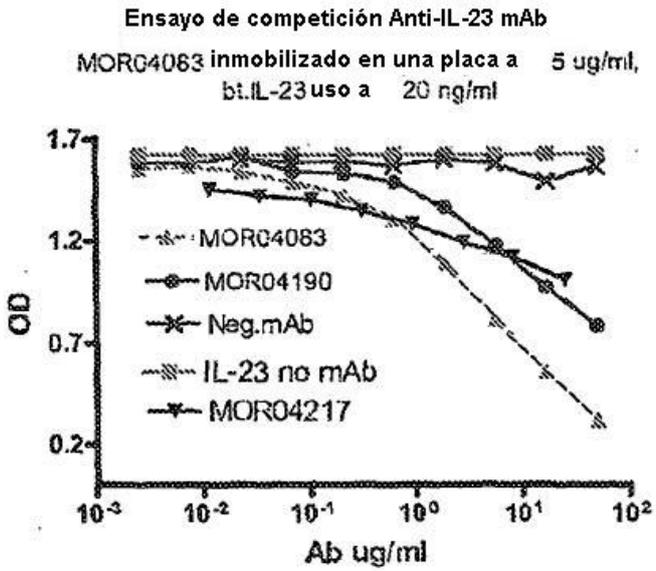


Figura 7B

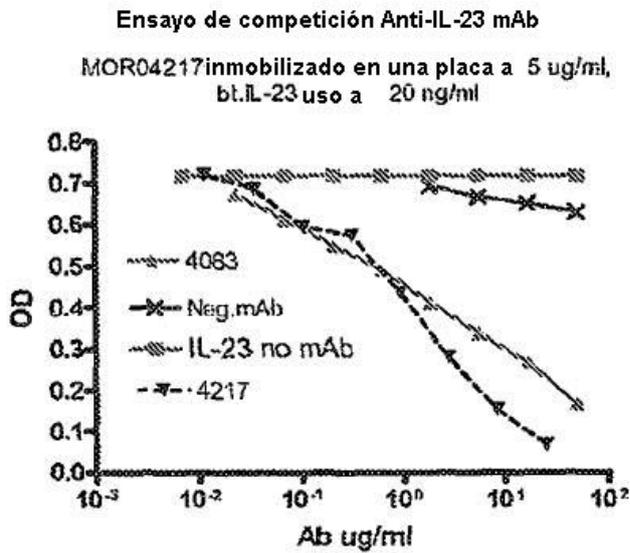
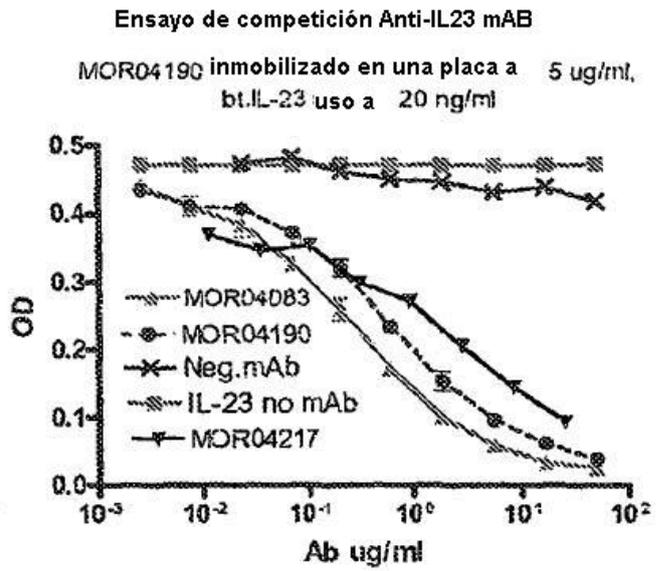


Figura 7C

Figura 8

Ensayo de producción de IL-17 en presencia de MOR mAbs
 esplenocitos de Murina, IL-23 Humano Nativo

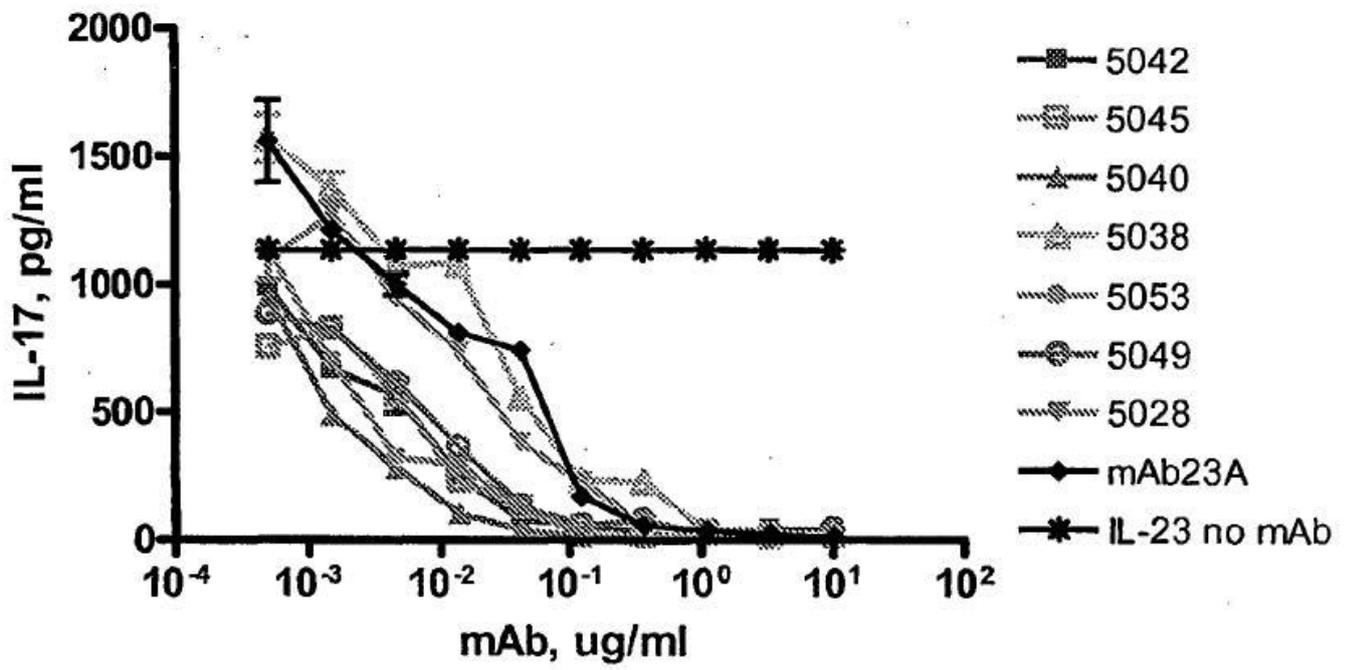


Figura 9

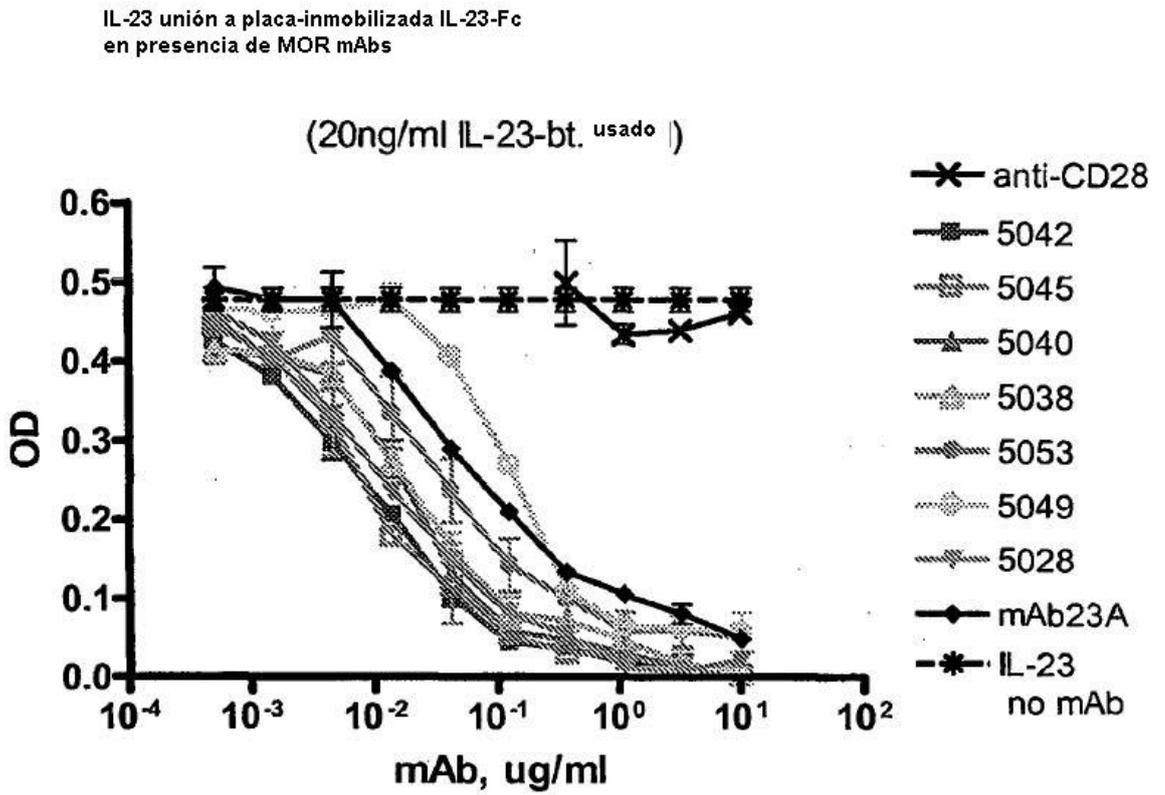


Figura 10

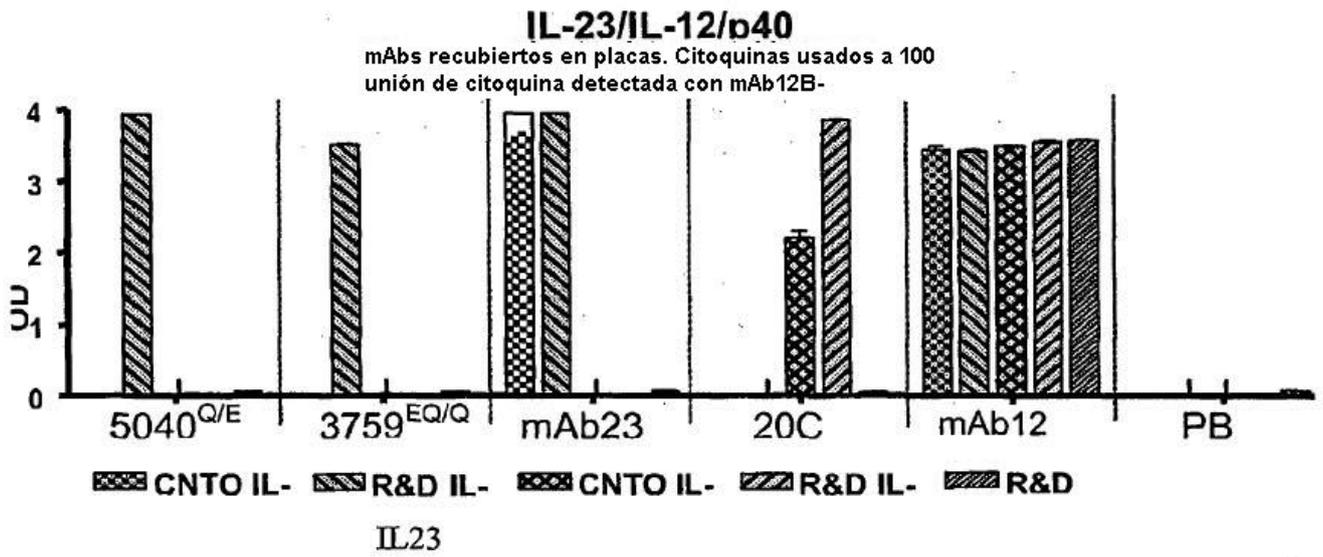


Figura 11A

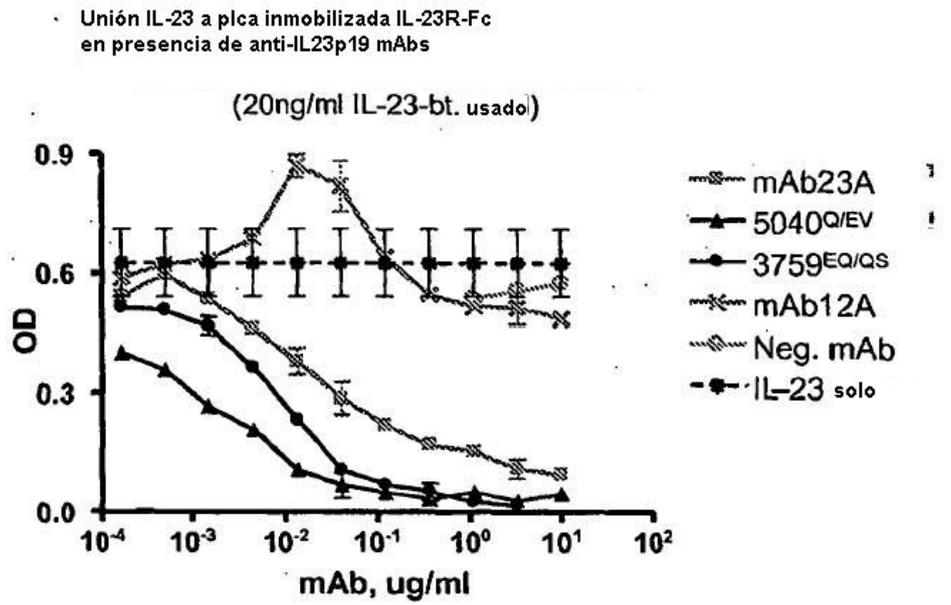


Figura 11B

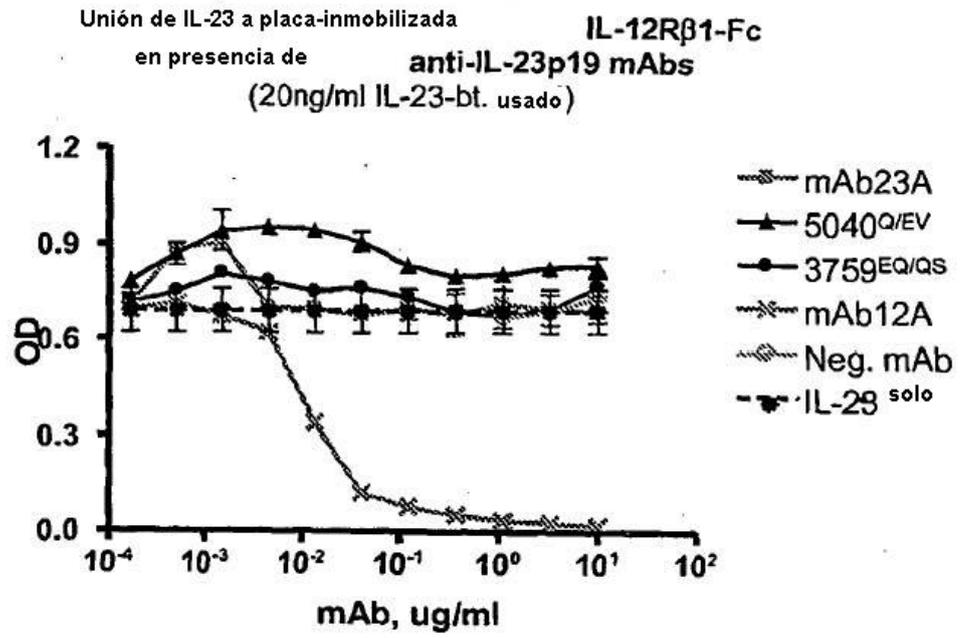


Figura 11C

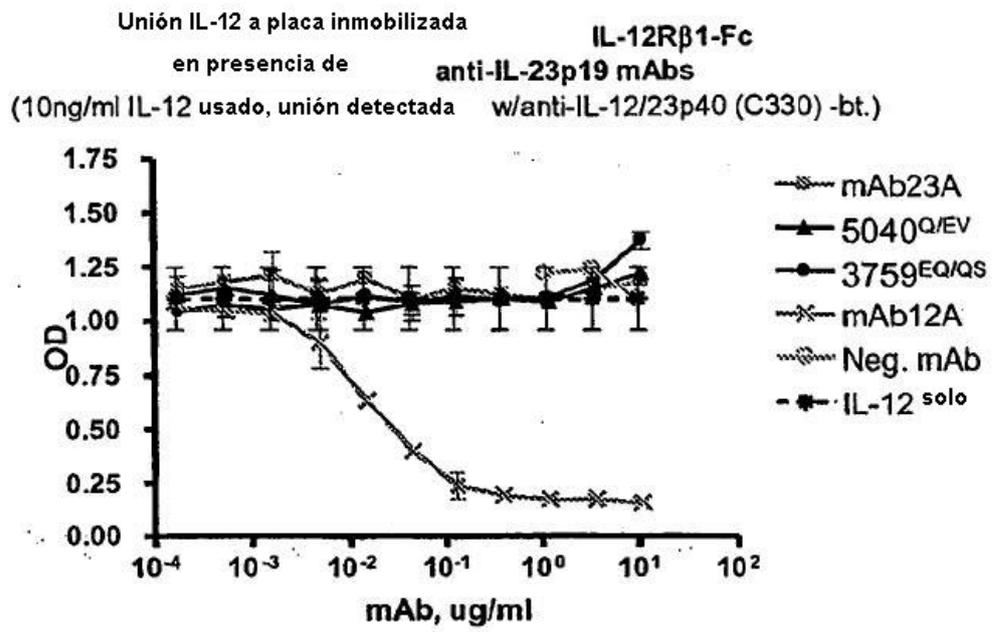


Figura 12

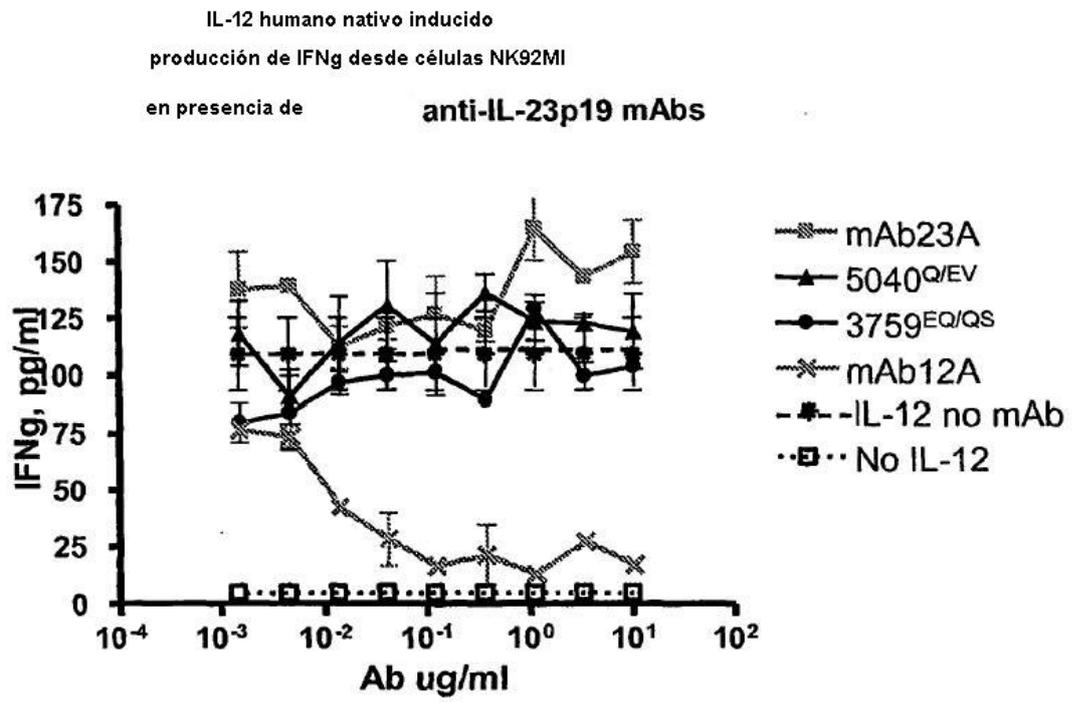


Figura 13

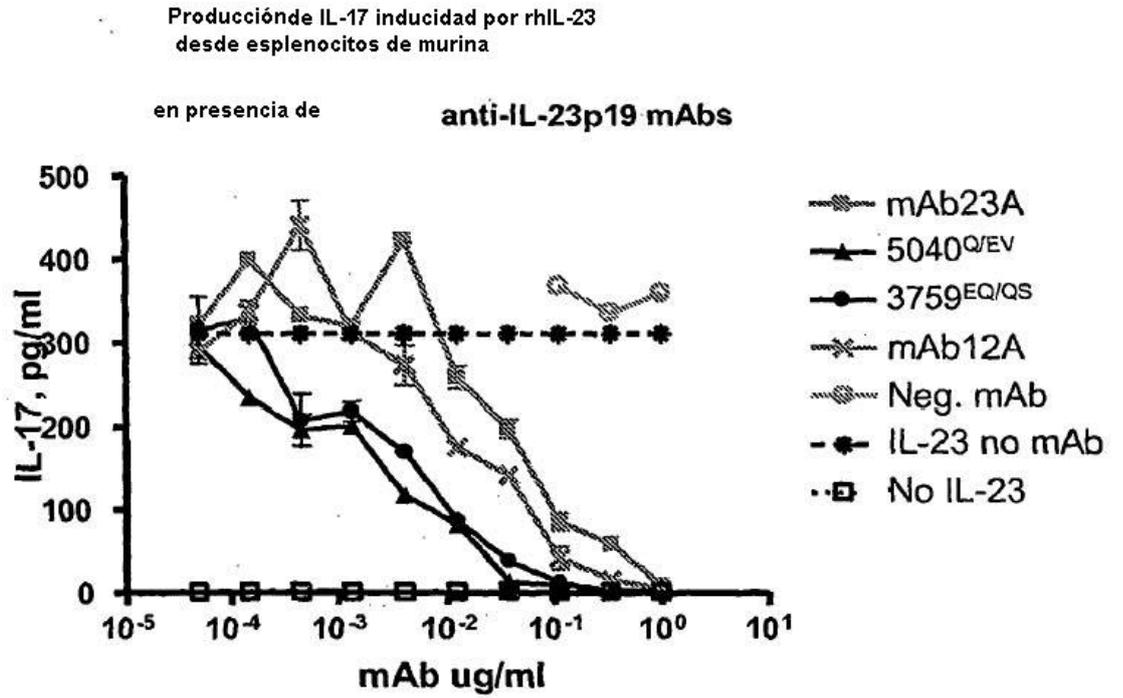


Figura 14

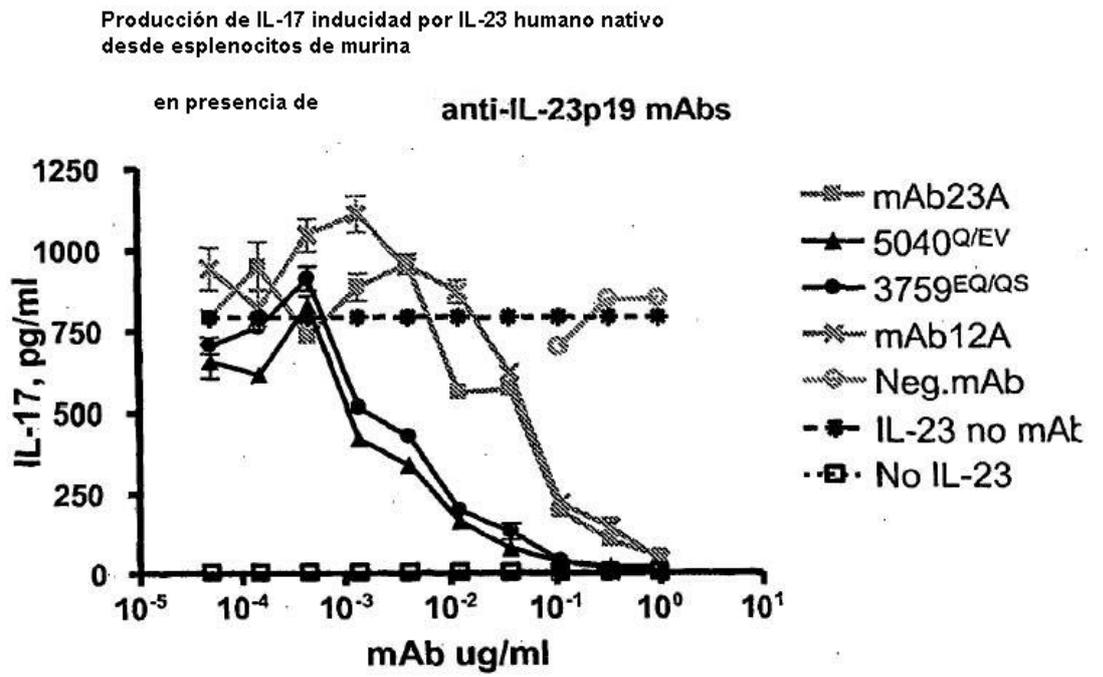


Figura 15

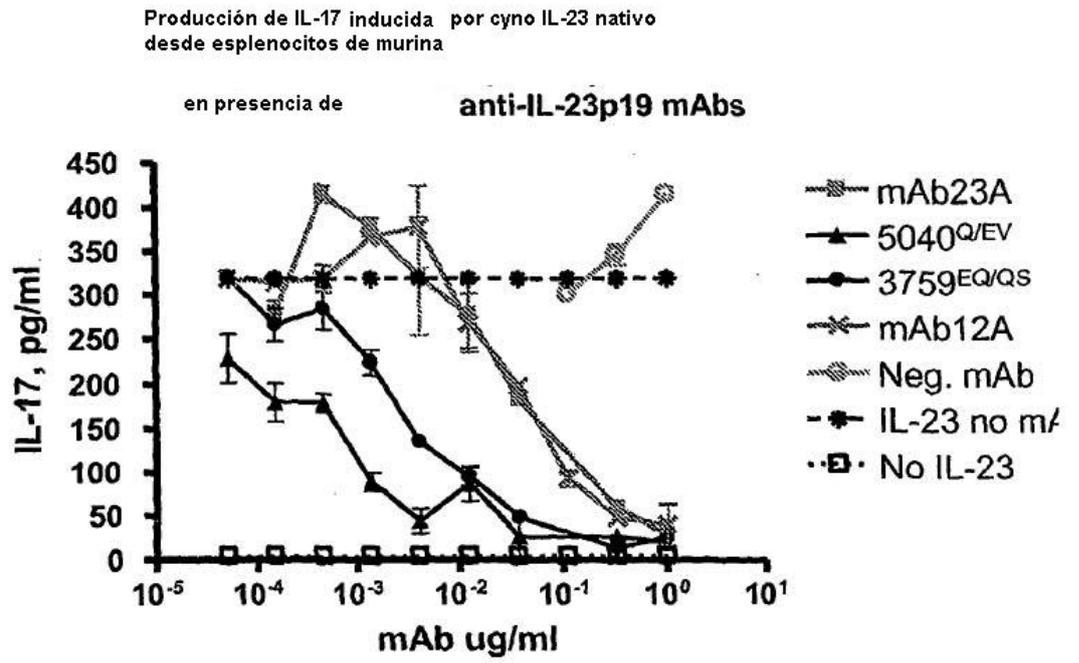


Figura 16A

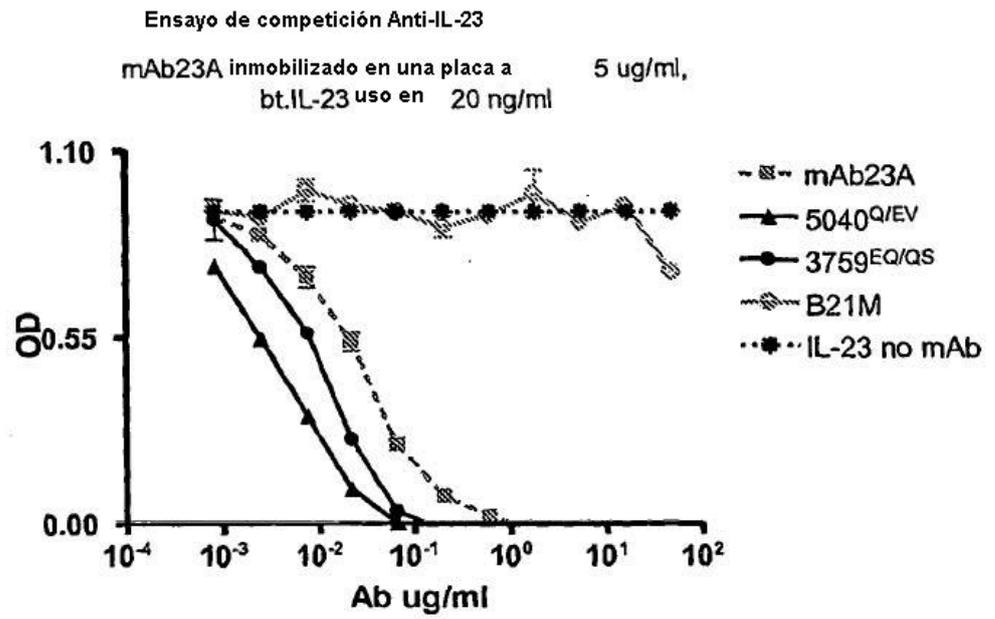


Figura 16B

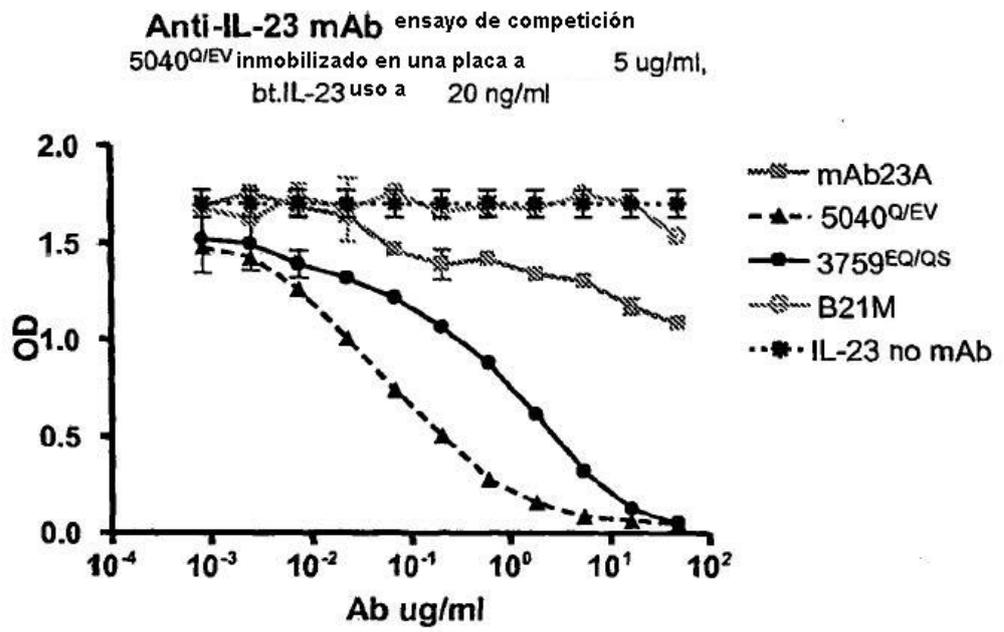


Figura 16C

