



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713300-6 A2**

(22) Data de Depósito: 25/06/2007  
(43) Data da Publicação: 17/04/2012  
(RPI 2154)



(51) *Int.Cl.:*  
C07K 16/24  
C12N 15/13  
C12N 5/20  
A61K 39/395

(54) **Título:** ANTICORPO DE NEUTRALIZAÇÃO, EPÍTOPO NA IL-17 HUMANA, SEQUÊNCIA DE DNA ISOLADA, VETOR DE CLONAGEM OU EXPRESSÃO, CÉLULA HOSPEDEIRA, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DO ANTICORPO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM ANTICORPO

(57) **Resumo:** ANTICORPO DE NEUTRALIZAÇÃO, EPÍTOPO NA IL-17 HUMANA, SEQUÊNCIA DE DNA ISOLADA, VETOR DE CLONAGEM OU EXPRESSÃO, CÉLULA HOSPEDEIRA, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DO ANTICORPO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM ANTICORPO. A invenção se refere à moléculas de anticorpo tendo especificidade por determinantes antigênicos de IL- 17, usos terapêuticos das moléculas de anticorpo e métodos para a produção das referidas moléculas de anticorpo.

(30) **Prioridade Unionista:** 29/06/2006 GB 0612928.2

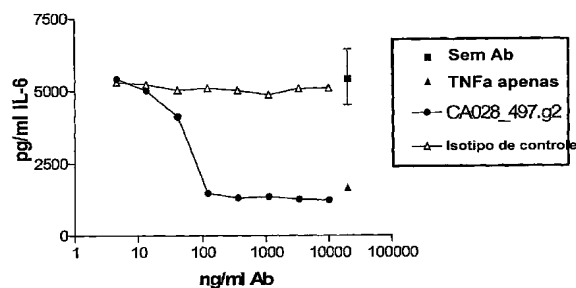
(73) **Titular(es):** UCB Pharma S.A..

(72) **Inventor(es):** Andrew George Popplewell, Ralph Adams, Stephen Edward Rapecki

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2007002370 de 25/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/001063de 03/01/2008





“ANTICORPO DE NEUTRALIZAÇÃO, EPÍTOPO NA IL-17 HUMANA, SEQUÊNCIA DE DNA ISOLADA, VETOR DE CLONAGEM OU EXPRESSÃO, CÉLULA HOSPEDEIRA, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DO ANTICORPO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM ANTICORPO”

A presente invenção se refere à moléculas de anticorpo tendo especificidade por determinantes antigênicas de IL-17. A presente invenção também se refere aos usos terapêuticos das moléculas de anticorpo e métodos para produção das referidas moléculas de anticorpo.

Interleucina 17 (IL-17), também conhecida como CTLA-8 ou IL-17A, é uma citocina pró-inflamatória a qual estimula a secreção de uma ampla faixa de outras citocinas de várias células não imunes. A IL-17 é capaz de induzir à secreção de IL-6, IL-8, PGE2, MCP-1 e G-CSF através de células aderentes, tais como fibroblastos, queratinócitos, células epiteliais e endoteliais e também é capaz de induzir à expressão na superfície de ICAM-1, proliferação de células T e crescimento e diferenciação de progenitores humanos de CD34+ em neutrófilos quando co-cultivada na presença de fibroblastos irradiados (Fossiez e colaboradores, 1998, Int. Rev. Immunol. 16, 541-551). A IL-17 é predominantemente produzida por células T de memória ativadas e atua através de ligação a um receptor na superfície celular abundantemente distribuído (IL-17R) (Yao e colaboradores, 1997, Cytokine, 9, 794-800). Ela também pode atuar através de ligação a um complexo de IL-17RA e IL-17RC (Toy e colaboradores, 2006, J. Immunol. 177(11); 36-39). Uma série de homólogos de IL-17 foram identificados, os quais têm papéis similares e distintos na regulação de respostas inflamatórias. Para uma revisão de famílias de receptor/citocina IL-17 veja Dumont, 2003, Expert Opin. Ther. Patents, 13, 287-303.

A IL-17 pode contribuir para uma série de doenças mediadas por respostas imunes normais, tais como artrite reumatóide e inflamação das

vias aéreas, bem como rejeição a transplante de órgãos e imunidade anti-tumor. Inibidores de atividade de IL-17 são bem conhecidos na técnica, por exemplo, uma proteína de fusão de IL-17R de murino:Fc humano, um IL-17R solúvel de murino e um anticorpo monoclonal anti-IL-17 têm sido usados para demonstrar o papel da IL-17 em vários modelos de artrite reumatóide (Lubberts e colaboradores, *J. Immunol.* 2001, 167, 1004-1013; Chabaud e colaboradores, *Arthritis Res.* 2001, 3, 168-177). Além disso, anticorpos policlonais de neutralização têm sido usados para reduzir a formação de adesão peritoneal (Chung e colaboradores, 2002, *J. Exp. Med.*, 195, 1471-1478). Anticorpos anti-IL-17 humana derivados de rato foram descritos no WO04/106377. Um anticorpo anti-IL-17 com uma afinidade em torno de 200  $\mu$ M foi descrito no WO2006/054059. Um anticorpo monoclonal anti-IL-17 totalmente humano com uma afinidade em torno de 188  $\mu$ M foi descrito no WO2006/013107.

15 Ainda há uma necessidade na técnica por um anticorpo anti-IL-17 aperfeiçoado adequado para o tratamento de pacientes.

Agora, foi identificado um anticorpo anti-IL-17 de neutralização de alta afinidade adequado para uso no tratamento ou profilaxia de distúrbios patológicos mediados por IL-17 ou associados a um nível aumentado de IL-17.

Os resíduos nos domínios variáveis do anticorpo são convencionalmente numerados de acordo com um sistema projetado por Kabat e colaboradores. Esse sistema é apresentado em Kabat e colaboradores, 1987, em *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, US Department of Health e Human Services, NIH, EUA (aqui depois "Kabat e colaboradores (supra)"). Esse sistema de numeração é usado na presente especificação, exceto que de outro modo indicado.

As designações de resíduo de Kabat nem sempre correspondem diretamente à numeração linear dos resíduos de aminoácido. A

seqüência de aminoácido linear real pode conter menos ou mais aminoácidos do que na numeração exata da Kabat correspondendo a um encurtamento de ou inserção em um componente estrutural, quer na região de estrutura ou de determinação de complementaridade (CDR), da estrutura de domínio variável

5 básica. A numeração de resíduos correta de Kabat pode ser determinada para um dado anticorpo através de alinhamento de resíduos de homologia na seqüência do anticorpo com uma seqüência numerada de Kabat "padrão".

As CDRs do domínio variável de cadeia pesada estão localizadas nos resíduos 31-35 (CDR- H1), resíduos 50-65 (CDR-H2) e

10 resíduos 95-102 (CDR-H3) de acordo com o sistema de numeração de Kabat. Contudo, de acordo com Chothia (Chothia, C. e Lesk, A.M. J. Mol. Biol., 196, 901-917 (1987)), o loop equivalente à CDR-H1 se estende do resíduo 26 ao resíduo 32. Assim, "CDR-H1", conforme usado aqui, compreende os resíduos 26 a 35, conforme descrito por uma combinação do sistema de

15 numeração de Kabat e da definição de loop topológica de Chothia.

As CDRs do domínio variável de cadeia leve estão localizadas nos resíduos 24-34 (CDR-L1), resíduos 50-56 (CDR-L2) e resíduos 89-97 (CDR-L3) de acordo com o sistema de numeração de Kabat.

Conforme usado aqui, o termo "anticorpo de neutralização"

20 descreve um anticorpo que é capaz de neutralizar a atividade de sinalização biológica da IL-17, por exemplo, através de bloqueio da ligação de IL-17 a um ou mais de seus receptores.

Anticorpos para uso na presente invenção podem ser obtidos usando qualquer método adequado conhecido na técnica. O polipeptídeo de

25 IL-17 ou células expressando o polipeptídeo podem ser usadas para produzir anticorpos os quais reconhecem especificamente a IL-17. O polipeptídeo de IL-17 pode ser o polipeptídeo "maduro" ou um fragmento biologicamente ativo ou derivados do mesmo. De preferência, o polipeptídeo de IL-17 é o polipeptídeo humano maduro. Polipeptídeos de IL-17 podem ser preparados

através de processos bem conhecidos na técnica a partir de células hospedeiras geneticamente manipuladas compreendendo sistemas de expressão ou eles podem ser recuperados de fontes biológicas naturais. No presente pedido, o termo "polipeptídeos" inclui peptídeos, polipeptídeos e proteínas. Esses são usados permutavelmente, a menos que de outro modo especificado. O polipeptídeo de IL-17 pode, em alguns casos, ser parte de uma proteína maior, tal como uma proteína de fusão, por exemplo, fundida a uma tag de afinidade. Anticorpos gerados contra o polipeptídeo de IL-17 podem ser obtidos, onde imunização de um animal é necessária, através de administração dos polipeptídeos a um animal, de preferência um animal não-humano, usando protocolos de rotina e bem conhecidos; veja, por exemplo, Handbook of Experimental Immunology, D. M. Weir (ed.), Vol. 4, Blackwell Scientific Publishers, Oxford, Inglaterra, 1986). Muitos animais de sangue quente, tais como coelhos, camundongos, ratos, ovelha, vacas ou porcos podem ser imunizados. Contudo, camundongos, coelhos, porcos e ratos são geralmente preferidos.

Anticorpos para uso na presente invenção incluem anticorpos inteiros e fragmentos funcionalmente ativos ou derivados dos mesmos e podem ser, mas não estão limitados a, anticorpos monoclonais, humanizados, totalmente humanos ou quiméricos.

Anticorpos monoclonais podem ser preparados através de qualquer método conhecido na técnica, tal como a técnica de hibridoma (Kohler & Milstein, 1975, Nature, 256:495-497), a técnica de trioma, a técnica de hibridoma de células B humanas (Kozbor e colaboradores, 1983, Immunology Today, 4: 72) e a técnica de EBV-hibridoma (Cole e colaboradores, Monoclonal Antibodies e Cancer Therapy, páginas 77-96, Alan R Liss, Inc., 1985).

Anticorpos para uso na invenção também podem ser gerados usando métodos de anticorpo por um único linfócito, através de clonagem e

expressão de cDNAs da região variável de imunoglobulina gerados a partir de linfócitos únicos selecionados para a produção de anticorpos específicos, por exemplo, através dos métodos descritos por Babcook, J. e colaboradores, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(15): 7843-78481; WO92/02551; 5 WO2004/051268 e Pedido de Patente Internacional número WO2004/106377.

Anticorpos humanizados (os quais incluem anticorpos CDR-enxertados) são moléculas de anticorpo tendo uma ou mais regiões de determinação de complementaridade (CDRs) de uma espécie não-humana e uma região de estrutura de uma molécula de imunoglobulina humana (veja, 10 por exemplo, US 5.585.089; WO91/09967). Será apreciado que pode ser necessário apenas transferir os resíduos de determinação de especificidade das CDRs ao invés de a CDR toda (veja, por exemplo, Kashmiri e colaboradores, 2005, Methods, 36, 25-34). Anticorpos humanizados podem ainda opcionalmente compreender um ou mais resíduos de estrutura derivados da 15 espécie não-humana da qual as CDRs foram derivadas.

Anticorpos quiméricos são aqueles anticorpos codificados por genes de imunoglobulina que tenham sido geneticamente manipulados, de modo que os genes de cadeia leve e pesada são compostos de segmentos de gene de imunoglobulina pertencendo à diferentes espécies.

20 Os anticorpos para uso na presente invenção também podem ser gerados usando vários métodos de *phage display* conhecidos na técnica e incluem aqueles divulgados por Brinkman e colaboradores (em J. Immunol. Methods, 1995, 182: 41-50), Ames e colaboradores (J. Immunol. Methods, 1995, 184: 177- 186), Kettleborough e colaboradores (Eur. J. Immunol. 1994, 24: 952-958), Persic e colaboradores (Gene, 1997, 187: 9-18), Burton e 25 colaboradores (Advances in Immunology, 1994, 57: 191-280) e WO 90/02809; WO 91/10737; WO 92/01047; WO 92/18619; WO 93/11236; WO 95/15982; WO 95/20401; e US 5.698.426; 5.223.409; 5.403.484; 5.580.717; 5.427.908; 5.750.753; 5.821.047; 5.571.698; 5.427.908; 5.516.637;

5.780.225; 5.658.727; 5.733.743 e 5.969.108. Anticorpos totalmente humanos são aqueles anticorpos nos quais as regiões variáveis e as regiões constantes (onde presentes) das cadeias pesada e leve são todos de origem humana ou substancialmente idênticos à seqüências de origem humana, não necessariamente do mesmo anticorpo. Exemplos de anticorpos totalmente humanos podem incluir anticorpos produzidos, por exemplo, através dos métodos de *phage display* descritos acima e anticorpos produzidos por camundongos nos quais os genes de região variável e constante de imunoglobulina tenham sido substituídos por suas contra-partes humanas, por exemplo, conforme descrito em termos gerais no EP0546073 B1, US 5.545.806, US 5.569.825, US 5.625.126, US 5.633.425, US 5.661.016, US 5.770.429, EP 0438474 B1 e EP0463151 B1.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana compreendendo uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende pelo menos uma CDR tendo a seqüência fornecida na Figura 1 (c) SEQ ID NO: 1 para CDR-H1, uma CDR tendo a seqüência fornecida na Figura 1 (c) SEQ ID NO: 2 para CDR-H2 e uma CDR tendo a seqüência fornecida na Figura 1 (c) SEQ ID NO: 3 para CDR-H3.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana compreendendo uma cadeia pesada, em que pelo menos duas da CDR-H1, CDR-H2 e CDR-H3 do domínio variável da cadeia pesada são selecionadas do seguinte: a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 1 para a CDR-H1, a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2 para a CDR-H2 e a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3 para a CDR-H3. Por exemplo, o anticorpo pode compreender uma cadeia pesada em que a CDR-H1 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 1 e a CDR-H2 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2. Alternativamente, o anticorpo pode compreender uma cadeia pesada em que a

CDR-H1 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 1 e CDR-H3 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3 ou o anticorpo pode compreender uma cadeia pesada em que a CDR-H2 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2 e CDR-H3 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3. Para evitar dúvida,  
5 deve ser entendido que todas as permutações estão incluídas.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana compreendendo uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende uma seqüência fornecida em SEQ ID NO: 1 para a CDR-H1, a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2 para a CDR-H2 e a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3 para a CDR-H3.  
10

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana compreendendo uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende pelo menos uma de uma CDR tendo a seqüência fornecida na Figura 1 (c) SEQ ID NO: 4 para a CDR-L1, a CDR tendo a seqüência fornecida na Figura 1 (c) SEQ ID NO: 5 para a CDR- L2 e a CDR tendo a seqüência fornecida na Figura 1 (c) SEQ ID NO: 6 para a CDR-L3.  
15

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana compreendendo uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 1 para a CDR-H1, a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2 para a CDR-H2 e a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3 para a CDR-H3.  
20

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana compreendendo uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende pelo menos um de uma CDR tendo a seqüência fornecida na Figura 1 (c) SEQ ID NO: 4 para a CDR-L1, a CDR tendo a seqüência  
25

fornecida na Figura 1 (c) SEQ ID NO: 5 para a CDR- L2 e a CDR tendo a seqüência fornecida na Figura 1 (c) SEQ ID NO: 6 para a CDR-L3.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana compreendendo uma cadeia leve, em que pelo menos duas das CDR-L1, CDR-L2 e CDR-L3 do domínio variável da cadeia leve são selecionadas do seguinte: a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4 para a CDR-L1, a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 5 para a CDR- L2 e a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6 para a CDR-L3. Por exemplo, o anticorpo pode compreender uma cadeia leve em que a CDR-L1 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4 e CDR- L2 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 5. Alternativamente, o anticorpo pode compreender uma cadeia leve em que a CDR-L1 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4 e CDR-L3 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6 ou o anticorpo pode compreender uma cadeia leve em que a CDR- L2 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 5 e CDR-L3 tem a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6. Para evitar dúvida, deve ser entendido que todas as permutações estão incluídas.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana compreendendo uma cadeia leve, em que o domínio variável compreende a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4 para a CDR-L1, a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 5 para a CDR-L2 e a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6 para a CDR-L3.

As moléculas de anticorpo da presente invenção compreendem, de preferência, uma cadeia leve complementar ou uma cadeia pesada complementar, respectivamente.

Conseqüentemente, em uma modalidade, um anticorpo de acordo com a presente invenção compreende uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende a seqüência fornecida em

SEQ ID NO: 1 para a CDR-H1, a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2 para a CDR-H2 e a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3 para a CDR-H3 e uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4 para a CDR-L1, a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 5 para a CDR-L2 e a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6 para a CDR-L3.

Será apreciado que uma ou mais substituições, adições e/ou deleções de aminoácido podem ser feitas nas CDRs proporcionadas pela presente invenção sem alterar significativamente a capacidade do anticorpo de se ligar à IL-17 e neutralizar a atividade de IL-17. O efeito de quaisquer substituições, adições e/ou deleções de aminoácido pode ser prontamente testado por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, usando os métodos descritos nos Exemplos, para determinar a atividade de IL-17 e neutralização. Conseqüentemente, a presente invenção proporciona um anticorpo tendo especificidade pela IL-17 humana compreendendo uma ou mais CDRs selecionadas de CDRH-1 (SEQ ID NO: 1), CDRH-2 (SEQ ID NO: 2), CDRH-3 (SEQ ID NO: 3), CDRL-1 (SEQ ID NO: 4), CDRL-2 (SEQ ID NO: 5) e CDRL-3 (SEQ ID NO: 6) no qual quais um ou mais aminoácidos em uma ou mais das CDRs foram substituídos por outro aminoácido, de preferência um aminoácido similar conforme definido aqui abaixo. Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo tendo especificidade pela IL-17 humana compreendendo CDRH-1 (SEQ ID NO: 1), CDRH-2 (SEQ ID NO: 2), CDRH-3 (SEQ ID NO: 3), CDRL-1 (SEQ ID NO: 4), CDRL-2 (SEQ ID NO: 5) e CDRL-3 (SEQ ID NO: 6) conforme mostrado na Figura 1 (c) no qual um ou mais aminoácidos em uma ou mais das CDRs foram substituídos por outro aminoácido, de preferência um aminoácido similar conforme definido aqui abaixo.

Em uma modalidade, um anticorpo da presente invenção compreende uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada

compreende três CDRs, em que a seqüência da CDRH-1 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 1, CDRH-2 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2 e/ou CDRH-3 tem pelo menos 60% de  
5 identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3. Em outra modalidade, um anticorpo da presente invenção compreende uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende três CDRs, em que a seqüência da CDRH-1 tem pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 1,  
10 CDRH-2 tem pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2 e/ou CDRH-3 tem pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3.

"Identidade", conforme usado aqui, indica que, em qualquer  
15 posição em particular nas seqüências alinhadas, o resíduo de aminoácido é idêntico entre as seqüências. "Similaridade", conforme usado aqui, indica que, em qualquer posição em particular nas seqüências alinhadas, o resíduo de aminoácido é de um tipo similar entre as seqüências. Por exemplo, leucina pode ser substituída por isoleucina ou valina. Outros aminoácidos os quais  
20 podem freqüentemente ser substituídos uns pelos outros incluem, mas não estão limitados a:

- fenilalanina, tirosina e triptofano (aminoácidos tendo cadeias laterais aromáticas);
- lisina, arginina e histidina (aminoácidos tendo cadeias  
25 laterais básicas);
- aspartato e glutamato (aminoácidos tendo cadeias laterais ácidas);
- asparagina e glutamina (aminoácidos tendo cadeias laterais de amida); e

- cisteína e metionina (aminoácidos tendo cadeias laterais contendo enxofre). Graus de identidade e similaridade podem ser prontamente calculados (Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing. Informatics and Genome  
5 Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Parte 1, Griffin, A.M. e Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987, Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. e Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991, o software  
10 BLAST™ disponível da NCBI (Altschul, S.F. e colaboradores, 1990, J. Mol. Biol. 215: 403-410; Gish, W. & States, DJ. 1993, Nature Genet. 3: 266-272. Madden, T.L. e colaboradores, 1996, Meth. Enzymol. 266: 131-141; Altschul, S.F. e colaboradores, 1997, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402; Zhang, J. & Madden, T.L. 1997, Genome Res. 7: 649-656).

15 Em outra modalidade, um anticorpo da presente invenção compreende uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende três CDRs, em que a seqüência da CDRL-1 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4, a CDRL-2 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência  
20 fornecida em SEQ ID NO: 5 e/ou a CDRL-3 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6. Em outra modalidade, um anticorpo da presente invenção compreende uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende três CDRs, em que a seqüência da CDRL-1 tem pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de  
25 identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4, CDRL-2 tem pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 5 e/ou CDRL-3 tem pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6.

Em uma modalidade, o anticorpo proporcionado pela presente invenção é um anticorpo monoclonal.

Em uma modalidade, o anticorpo proporcionado pela presente invenção é um anticorpo quimérico.

5                   Em uma modalidade, o anticorpo proporcionado pela presente invenção é uma molécula de anticorpo CDR-enxertada compreendendo uma ou mais das CDRs proporcionadas em SEQ ID NOS: 1 a 6 (Figura 1 (c)) ou variantes das mesmas. Conforme usado aqui, o termo "molécula de anticorpo CDR-enxertada" se refere a uma molécula de anticorpo em que a cadeia  
10 pesada e/ou leve contém uma ou mais CDRs (incluindo, se desejado, uma ou mais CDRs modificadas) de um anticorpo doador (por exemplo, um anticorpo monoclonal de murino) enxertado na região variável da cadeia leve e/ou pesada de um anticorpo aceitador (por exemplo, um anticorpo humano). Para uma revisão, veja Vaughan e colaboradores, Nature Biotechnology, 16, 535-  
15 539, 1998. Em uma modalidade, ao invés da CDR inteira ser transferida, apenas um ou mais dos resíduos de determinação de especificidade de qualquer uma das CDRs descritas aqui pode ser transferido para a região de estrutura do anticorpo humano (veja, por exemplo, Kashmiri e colaboradores, 2005, Methods, 36, 25-34). Em uma modalidade, apenas os resíduos de  
20 determinação de especificidade de uma ou mais das CDRs descritas aqui acima são transferidos para a região de estrutura do anticorpo humano. Em outra modalidade, apenas os resíduos de determinação de especificidade de cada uma das CDRs descritas aqui acima são transferidos para a região de estrutura do anticorpo humano.

25                   Quando as CDRs ou resíduos de determinação de especificidade são enxertados, qualquer seqüência de estrutura de região variável aceitadora apropriada pode ser usada, considerando-se a classe/tipo do anticorpo doador do qual as CDRs são derivadas, incluindo regiões de estrutura de camundongo, primata e humana. De preferência, o anticorpo

CDR-enxertado de acordo com a presente invenção tem um domínio variável compreendendo regiões de estrutura aceitadoras humanas, bem como uma ou mais das CDRs ou resíduos de determinação de especificidade descritos acima. Assim, é proporcionado em uma modalidade, um anticorpo CDR-enxertado em que o domínio variável compreende regiões de estrutura aceitadoras humanas e CDRs doadoras não-humanas.

Exemplos de regiões de estrutura humanas as quais podem ser usadas na presente invenção são KOL, NEWM, REI, EU, TUR, TEI, LAY e POM (Kabat e colaboradores, supra). Por exemplo, KOL e NEWM podem ser usadas para a cadeia pesada, REI pode ser usada para a cadeia leve e EU, LAY e POM podem ser usadas para a cadeia pesada e a cadeia leve. Alternativamente, seqüências de linhagem germinativa humanas podem ser usadas; essas estão disponíveis em <http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>.

Em um anticorpo CDR-enxertado da presente invenção, as cadeias pesada e leve aceitadoras não precisam ser necessariamente derivadas do mesmo anticorpo e podem, se desejado, compreender cadeias compostas tendo regiões de estrutura derivadas de diferentes cadeias.

A região de estrutura preferida para a cadeia pesada do anticorpo CDR-enxertado da presente invenção é derivada da seqüência 1-U 3-15 do sub-grupo VH3 humano junto com JH4. Conseqüentemente, é proporcionado um anticorpo CDR-enxertado de neutralização compreendendo pelo menos uma CDR doadora não-humana em que a região de estrutura da cadeia pesada é derivada da seqüência 1-U 3-15 do subgrupo VH3 humano junto com JH4. A seqüência de JH4 humana é como segue: (YFDY)WGQGTLVTVSS. O motivo YFDY é parte da CDR-H3 e não é parte da estrutura 4 (Ravetch, JV. e colaboradores, 1981, Cell, 27, 583-591).

A região de estrutura preferida para a cadeia leve do anticorpo CDR-enxertado da presente invenção é derivada da seqüência 2-1-(1)L4 do sub-grupo VK1 de linhagem germinativa humana junto com JK1.

Conseqüentemente, é proporcionado um anticorpo CDR-enxertado de neutralização compreendendo pelo menos uma CDR doadora não-humana, em que a região de estrutura da cadeia leve é derivada da seqüência 2-1-(1)L4 do sub-grupo VK1 de linhagem germinativa humana junto com JK1. A seqüência JK1 é como segue: (WT)FGQGTKVEIK. O motivo WT é parte da CDR-L3 e não é parte da estrutura 4 (Hieter, PA. e colaboradores, 1982, J. Biol. Chem., 257, 1516-1522).

Também, em um anticorpo CDR-enxertado da presente invenção, as regiões de estrutura não precisam ter exatamente a mesma seqüência conforme aquelas do anticorpo aceitador. Por exemplo, resíduos incomuns podem ser trocados por resíduos que ocorrem mais freqüentemente para essa classe ou tipo de cadeia aceitadora. Alternativamente, resíduos selecionados nas regiões de estrutura aceitadoras podem ser trocados de modo que eles correspondam ao resíduo encontrado na mesma posição no anticorpo doador (veja Reichmann e colaboradores, 1998, Nature, 332, 323-324). Tais alterações deverão ser mantidas ao mínimo necessário para recuperar a afinidade do anticorpo doador. Um protocolo para seleção de resíduos nas regiões de estrutura aceitadoras os quais podem precisar ser trocados é apresentado no WO 91/09967.

De preferência, em uma molécula de anticorpo CDR-enxertada da presente invenção, se a cadeia pesada aceitadora tem a seqüência 1-U 3-15 de VH3 humana junto com JH4, então, as regiões de estrutura aceitadoras da cadeia pesada compreendem, além de uma ou mais CDRs doadoras, um resíduo doador pelo menos na posição 49 (de acordo com Kabat e colaboradores, (supra)). Conseqüentemente, é proporcionado um anticorpo CDR-enxertado em que pelo menos o resíduo na posição 49 do domínio variável da cadeia pesada é um resíduo doador.

De preferência, em uma molécula de anticorpo CDR-enxertada de acordo com a presente invenção, se a cadeia leve aceitadora tem a

seqüência 2-1-(1)L4 do sub-grupo VK1 humano junto com JK1, então, nenhum resíduo doador é transferido, isto é, apenas as CDRs são transferidas. Conseqüentemente, é proporcionado um anticorpo CDR-enxertado em que apenas as CDRs são transferidas para a estrutura doadora.

5                   Resíduos doadores são resíduos do anticorpo doador, isto é, o anticorpo do qual as CDRs foram originalmente derivadas.

Em uma modalidade, um anticorpo da presente invenção compreende uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende a seqüência fornecida na Figura 1 (b) SEQ ID NO: 9.

10                   Será apreciado que uma ou mais substituições, adições e/ou deleções de aminoácido podem ser feitas nos domínios variáveis de anticorpo proporcionados pela presente invenção sem alterar significativamente a capacidade do anticorpo de se ligar à IL-17 e neutralizar a atividade de IL-17. O efeito de quaisquer substituições, adições e/ou deleções de aminoácido  
15 pode ser prontamente testado por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, usando os métodos descritos nos Exemplos, para determinar a ligação e neutralização de IL-17.

Em outra modalidade, um anticorpo da presente invenção compreende uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada  
20 compreende uma seqüência tendo pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 9. Em uma modalidade, um anticorpo da presente invenção compreende uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende uma seqüência tendo pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à  
25 seqüência fornecida em SEQ ID NO: 9.

Em uma modalidade, um anticorpo da presente invenção compreende uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende a seqüência fornecida na Figura 1 (a) SEQ ID NO: 7.

Em outra modalidade, um anticorpo da presente invenção

compreende uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende uma seqüência tendo pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 7. Em uma modalidade, o anticorpo da presente invenção compreende uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende uma seqüência tendo pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 7.

Em uma modalidade, um anticorpo da presente invenção compreende uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 9 e uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 7.

Em outra modalidade da invenção, o anticorpo compreende uma cadeia pesada e uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende uma seqüência tendo pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 9 e o domínio variável da cadeia leve compreende uma seqüência tendo pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 7. De preferência, o anticorpo compreende uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende uma seqüência tendo pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 9 e uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende uma seqüência tendo pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 7.

As moléculas de anticorpo da presente invenção podem compreender uma molécula de anticorpo completa tendo cadeias pesada e leve de comprimento total ou um fragmento das mesmas e podem ser, mas não estão limitadas a, Fab, Fab modificado, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, anticorpos com um único domínio, scFv, anticorpos bi, tri ou tetra-valentes, Bis-scFv,

diacorpos, triacorpos, tetracorpos e fragmentos de ligação a epítipo de qualquer um dos acima (veja, por exemplo, Holliger e Hudson, 2005, *Nature Biotech.* 23(9): 1126-1136; Adair e Lawson, 2005, *Drug Design Reviews - Online* 2(3), 209-217). Os métodos para criação e fabricação desses  
5 fragmentos de anticorpo são bem conhecidos na técnica (veja, por exemplo, Verma e colaboradores, 1998, *Journal of Immunological Methods*, 216, 165-181). Outros fragmentos de anticorpo para uso na presente invenção incluem os fragmentos Fab e Fab' descritos nos pedidos de patente Internacionais  
10 WO2005/003169, WO2005/003170 e WO2005/003171. Anticorpos multivalentes podem compreender múltiplas especificidades ou podem ser mono-específicos (veja, por exemplo, WO 92/22853 e WO05/113605).

Os domínios de região constante da molécula de anticorpo da presente invenção, se presentes, podem ser selecionados considerando-se a função proposta da molécula de anticorpo e, em particular, as funções  
15 efetuadoras as quais possam ser requeridas. Por exemplo, os domínios de região constante podem ser domínios de IgA, IgD, IgE, IgG ou IgM humana. Em particular, os domínios de região constante de IgG humana podem ser usados, especialmente dos isotipos IgG1 e IgG3, quando a molécula de anticorpo se destina a usos terapêuticos e funções efetuadoras de anticorpo  
20 são requeridas. Alternativamente, os isotipos IgG2 e IgG4 podem ser usados quando a molécula de anticorpo se destina a fins terapêuticos e funções efetuadoras de anticorpo não são requeridas, por exemplo, para simples bloqueio da atividade de IL-17. Será apreciado que variantes de seqüência desses domínios de região constante podem também ser usadas. Por exemplo,  
25 moléculas de IgG4 nas quais a serina na posição 241 foi trocada por prolina, conforme descrito em Angal e colaboradores, *Molecular Immunology*, 1993, 30 (1), 105-108 podem ser usadas. Particularmente preferido é o domínio constante de IgG4 compreendendo essa alteração. Também deve ser entendido por aqueles habilitados na técnica que anticorpos podem sofrer uma

variedade de modificações pós-traducionais. O tipo e extensão dessas modificações freqüentemente dependem da linhagem de célula hospedeira usada para expressar o anticorpo, bem como das condições de cultura. Tais modificações podem incluir variações na glicosilação, oxidação de metionina, formação de dicetopiperazina, isomerização de aspartato e desamidação de asparagina. Uma modificação freqüente é a perda de um resíduo básico carbóxi-terminal (tal como lisina ou arginina) em virtude da ação de carbóxi-peptidases (conforme descrito em Harris, RJ. Journal of Chromatography 705: 129-134, 1995). Conseqüentemente, a lisina C-terminal da cadeia pesada de anticorpo fornecida na Figura 1 (f), SEQ ID NO: 15 pode estar ausente.

Em uma modalidade, a cadeia pesada de anticorpo compreende um domínio CH1 e a cadeia leve de anticorpo compreende um domínio CL, quer kappa ou lambda.

Em uma modalidade preferida, o anticorpo proporcionado pela presente invenção é um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana no qual a região constante de cadeia pesada compreende a região constante de IgG4 humana na qual a serina na posição 241 foi substituída por prolina, conforme descrito em Angal e colaboradores, supra. Conseqüentemente, a presente invenção proporciona um anticorpo no qual a cadeia pesada compreende ou consiste da seqüência fornecida na Figura 1 (f), SEQ ID NO: 15.

Será apreciado que uma ou mais substituições, adições e/ou deleções de aminoácido podem ser feitas nos domínios variável e/ou constante do anticorpo proporcionado pela presente invenção sem alteração significativa da capacidade do anticorpo de se ligar à IL-17 e neutralizar a atividade de IL-17. O efeito de quaisquer substituições, adições em particular deleções de anticorpo pode ser prontamente testado por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, usando os métodos descritos nos Exemplos, para determinar a ligação e neutralização de IL-17.

Em uma modalidade da invenção, o anticorpo compreende uma cadeia pesada, em que a cadeia pesada compreende uma seqüência tendo pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 15. De preferência, o anticorpo compreende uma cadeia pesada, em que a cadeia pesada compreende uma seqüência tendo pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 15.

Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo de acordo com a presente invenção compreende uma cadeia leve compreendendo a seqüência fornecida na Figura 1 (d), SEQ ID NO: 11.

Em uma modalidade, da invenção, o anticorpo compreende uma cadeia leve, em que a cadeia leve compreende uma seqüência tendo pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 11. De preferência, o anticorpo compreende uma cadeia leve, em que a cadeia leve compreende uma seqüência tendo pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 11.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo no qual a cadeia pesada compreende ou consiste da seqüência fornecida em SEQ ID NO: 15 e a cadeia leve compreende ou consiste da seqüência fornecida em SEQ ID NO: 11.

Em uma modalidade da invenção, o anticorpo compreende uma cadeia pesada e uma cadeia leve, em que a cadeia pesada compreende uma seqüência tendo pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 15 e a cadeia leve compreende uma seqüência tendo pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 11. De preferência, o anticorpo compreende uma cadeia pesada, em que a cadeia pesada compreende uma seqüência tendo pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à

seqüência fornecida em SEQ ID NO: 15 e uma cadeia leve, em que a cadeia leve compreende uma seqüência tendo pelo menos 70%, 80%, 90%, 95% ou 98% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 11.

5 Também proporcionada pela presente invenção é uma região específica ou epítopo de IL-17 o qual está ligado através de um anticorpo proporcionado pela presente invenção, em particular um anticorpo compreendendo a seqüência gH4 de cadeia pesada (SEQ ID NO: 9) e/ou a seqüência gL2 de cadeia leve (SEQ ID NO: 7).

10 Essa região específica ou epítopo do polipeptídeo de IL-17 humano pode ser identificado através de qualquer método de mapeamento de epítopo adequado conhecido na técnica em combinação com um ou mais dos anticorpos proporcionados pela presente invenção. Exemplos de tais métodos incluem seleção de peptídeos de comprimentos variados derivados de IL-17 para ligação ao anticorpo da presente invenção com o menor fragmento que  
15 pode se ligar especificamente ao anticorpo contendo a seqüência do epítopo reconhecida pelo anticorpo. Os peptídeos de IL-17 podem ser produzidos sinteticamente ou através de digestão proteolítica do polipeptídeo de IL-17. Peptídeos que se ligam ao anticorpo podem ser identificados, por exemplo, através de análise espectrométrica de massa. Em outro exemplo,  
20 espectroscopia por NMR pode ser usada para identificar o epítopo ligado através de um anticorpo da presente invenção. Uma vez identificado, o fragmento epitópico o qual se liga a um anticorpo da presente invenção pode ser usado, se requerido, como um imunogênio para obter anticorpos de neutralização adicionais os quais se ligam ao mesmo epítopo.

25 Anticorpos os quais bloqueiam cruzadamente a ligação de um anticorpo de acordo com a presente invenção, em particular um anticorpo compreendendo a seqüência gH4 de cadeia pesada (SEQ ID NO: 9) e a seqüência gL2 de cadeia leve (SEQ ID NO: 7), podem ser similarmente úteis na neutralização de atividade de IL-17. Conseqüentemente, a presente

invenção também proporciona um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana, o qual bloqueia cruzadamente a ligação de qualquer um dos anticorpos descritos acima à IL-17 humana e/ou é bloqueado cruzadamente a partir de ligação à IL-17 através de um ou mais desses anticorpos. Em uma modalidade, tal anticorpo se liga ao mesmo epítopo que um anticorpo descrito aqui acima. Em outra modalidade, o anticorpo de neutralização de bloqueio cruzado se liga a um epítopo o qual limita e/ou se sobrepõe ao epítopo ligado por um anticorpo descrito aqui acima. Em outra modalidade, o anticorpo de neutralização de bloqueio cruzado desse aspecto da invenção não se liga ao mesmo epítopo que um anticorpo da presente invenção ou um epítopo que limita e/ou se sobrepõe ao referido epítopo.

Anticorpos de bloqueio cruzado podem ser identificados usando qualquer método adequado na técnica, por exemplo, usando ELISA de competição ou BIAcore, onde a ligação do anticorpo de bloqueio cruzado à IL-17 humana impede a ligação de um anticorpo da presente invenção ou vice versa.

Em uma modalidade, é proporcionado um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana o qual bloqueia cruzadamente a ligação de um anticorpo cuja cadeia pesada compreende a seqüência gH4 (SEQ ID NO: 9) e cuja cadeia leve compreende a seqüência gL2 (SEQ ID NO: 7) à IL-17 humana. Em uma modalidade, os anticorpos de bloqueio cruzado proporcionados pela presente invenção inibem a ligação de um anticorpo compreendendo a seqüência gH4 de cadeia pesada (SEQ ID NO: 9) e a seqüência gL2 de cadeia leve (SEQ ID NO: 7) em mais de 80%, de preferência em mais de 85%, mais preferivelmente em mais de 90%, ainda mais preferivelmente em mais de 95%.

Alternativamente ou além disso, anticorpos de neutralização de acordo com esse aspecto da invenção podem ser bloqueados cruzadamente quanto à ligação à IL-17 humana por um anticorpo compreendendo a

seqüência gH4 de cadeia pesada (SEQ ID NO: 9) e a seqüência gL2 de cadeia leve (SEQ ID NO: 7). Também proporcionado, portanto, é uma molécula de anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana o qual é bloqueado cruzadamente quanto à ligação à IL-17 humana por um anticorpo compreendendo a seqüência gH4 de cadeia pesada (SEQ ID NO: 9) e a seqüência gL2 de cadeia leve (SEQ ID NO: 7) em mais de 80%, de preferência em mais de 85%, mais preferivelmente em mais de 90%, ainda mais preferivelmente em mais de 95%.

Em uma modalidade, os anticorpos de bloqueio cruzado proporcionados pela presente invenção são totalmente humanos. Em uma modalidade, os anticorpos de bloqueio cruzado proporcionados pela presente invenção são humanizados. Em uma modalidade, os anticorpos de bloqueio cruzado proporcionados pela presente invenção têm uma afinidade pela IL-17 humana de 100  $\mu$ M ou melhor.

As moléculas de anticorpo da presente invenção têm, de preferência, uma alta afinidade de ligação, de preferência picomolar. A afinidade pode ser medida usando qualquer método adequado conhecido na técnica, incluindo BIAcore, conforme descrito nos Exemplos aqui, usando IL-17 recombinante ou natural. De preferência, a afinidade é medida usando IL-17 humana recombinante conforme descrito nos Exemplos aqui. De preferência, as moléculas de anticorpo da presente invenção têm uma afinidade de ligação de cerca de 200  $\mu$ M ou melhor. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo da presente invenção tem uma afinidade de cerca de 100  $\mu$ M ou melhor. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo da presente invenção tem uma afinidade de cerca de 50  $\mu$ M ou melhor. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo da presente invenção tem uma afinidade de ligação de cerca de 20  $\mu$ M ou melhor. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo da presente invenção tem uma afinidade de ligação de cerca de 10  $\mu$ M ou melhor. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo da presente

invenção é totalmente humana ou humanizada e tem uma afinidade de ligação de cerca de 100  $\mu$ M ou melhor. Será apreciado que a afinidade dos anticorpos proporcionados pela presente invenção pode ser alterada usando qualquer método adequado conhecido na técnica. A presente invenção, portanto, também se refere à variantes das moléculas de anticorpo da presente invenção as quais têm uma afinidade aperfeiçoada pela IL-17. Tais variantes podem ser obtidas através de uma série de protocolos de maturação por afinidade, incluindo mutação das CDRs (Yang e colaboradores, *J. Mol. Biol.*, 254, 392-403, 1995), embaralhamento de cadeia (Marks e colaboradores, *Bio/Technology*, 10, 779-783, 1992), uso de cepas mutantes de *E. coli* (Low e colaboradores, *J. Mol. Biol.*, 250, 359-368, 1996), embaralhamento de DNA (Patten e colaboradores, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 8, 724-733, 1997), *phage display* (Thompson e colaboradores, *J. Mol. Biol.*, 256, 77-88, 1996) e PCR sexual (Cramer e colaboradores, *Nature*, 391, 288-291, 1998). Vaughan e colaboradores (supra) discutem esses métodos de maturação por afinidade.

Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo da presente invenção neutralizam a atividade de IL-17, por exemplo, nos ensaios *in vitro* descritos nos Exemplos. Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana a qual é capaz de inibição da atividade da IL-17 humana a 0,8 nM em 50% em uma concentração de menos de 2 nM, a referida atividade inibitória sendo medida sobre a liberação IL-17-induzida de IL-6 em células HeLa. Em uma modalidade, a concentração de anticorpo a qual inibe a IL-17 em 50% é menos do que 1 nM. Em uma modalidade, menos de 0,5 nM. Em uma modalidade, a IL-17 humana usada no ensaio é uma IL-17 humana natural. Em uma modalidade, a IL-17 humana usada no ensaio é IL-17 humana recombinante. Em uma modalidade, o anticorpo de neutralização é um anticorpo humanizado ou totalmente humano.

Se desejado, um anticorpo para uso na presente invenção pode

ser conjugado a uma ou mais moléculas efetadoras. Será apreciado que a molécula efetadora pode compreender uma única molécula efetadora ou duas ou mais de tais moléculas assim ligadas para formar uma única porção que pode ser presa aos anticorpos da presente invenção. Onde é desejado obter um fragmento de anticorpo ligado a uma molécula efetadora, esse pode ser preparado através de procedimentos de DNA recombinante ou químicos padrões nos quais o fragmento de anticorpo é ligado diretamente ou via um agente de acoplamento à molécula efetadora. Métodos para conjugação de tais moléculas efetadoras a anticorpos são bem conhecidos na técnica (veja Hellstrom e colaboradores, *Controlled Drug Delivery*, 2<sup>a</sup> Ed., Robinson e colaboradores, eds., 1987, páginas 623-53; Thorpe e colaboradores, 1982, *Immunol. Rev.*, 62: 119-58 e Dubowchik e colaboradores, 1999, *Pharmacology and Therapeutics*, 83, 67-123). Procedimentos químicos em particular incluem, por exemplo, aqueles descritos no WO 93/06231, WO 92/22583, WO 89/00195, WO 89/01476 e WO03031581. Alternativamente, onde a molécula efetadora é uma proteína ou polipeptídeo, a ligação pode ser obtida usando procedimentos de DNA recombinante, por exemplo, conforme descrito no WO 86/01533 e EP0392745.

O termo molécula efetadora, conforme usado aqui, inclui, por exemplo, agentes anti-neoplásicos, fármacos, toxinas, proteínas biologicamente ativas, por exemplo, enzimas, outros anticorpos ou fragmentos de anticorpo, polímeros sintéticos ou que ocorrem naturalmente, ácidos nucleicos e fragmentos dos mesmos, por exemplo, DNA, RNA e fragmentos dos mesmos, radionuclídeos, particularmente radioiodeto, radioisótopos, metais quelados, nanopartículas e grupos repórteres, tais como compostos fluorescentes ou compostos os quais podem ser detectados através de espectroscopia por NMR ou ESR.

Exemplos de moléculas efetadoras podem incluir citotoxinas ou agentes citotóxicos, incluindo qualquer agente que é prejudicial para (por

exemplo, mata) células. Exemplos incluem combrestatinas, dolastatinas, epotilonas, estaurosporina, maitansinóides, espongistatinas, rizoxina, halicondrinas, roridinas, hemiasterlinas, taxol, citocalasina B, gramicidina D, brometo de etídio, emetina, mitomicina, etoposídeo, tenoposídeo, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidróxi antracina diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-desidrotestosterona, glicocorticóides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol e puromicina e análogos ou homólogos dos mesmos.

Moléculas efetadoras também incluem, mas não estão limitadas a, anti-metabólitos (por exemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracila, decarbazina), agente de alquilação (por exemplo, mecloretamina, tioepa clorambucila, melphalan, carmustina (BSNU) e lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfan, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C e cis-diclorodiamina platina (II) (DPP) cisplastina), antracinas (por exemplo, daunorubicina (formalmente daunomicina) e doxorubicina), antibióticos (por exemplo, dactinomicina (formalmente actinomicina), bleomicina, mitramicina, antramicina (AMC), calicheamicinas ou duocarmicinas) e anti-mitóticos (por exemplo, vincristina e vinblastina).

Outras moléculas efetadoras podem incluir radionuclídeos quelados, tais como  $^{111}\text{In}$  e  $^{90}\text{Y}$ ,  $\text{Lu}^{177}$ , Bismuto $^{213}$ , Califórnio $^{252}$ , Iridio $^{192}$  e Tungstênio $^{188}$ /Rênio $^{188}$ ; ou fármacos tais como, mas não limitado a, alquilfosfocolinas, inibidores de topoisomerase I, taxóides e suramina.

Outras moléculas efetadoras incluem proteínas, peptídeos e enzimas. Enzimas de interesse incluem, mas não estão limitadas a, enzimas proteolíticas, hidrolases, liases, isomerases, transferases. Proteínas, polipeptídeos e peptídeos de interesse incluem, mas não estão limitados a, imunoglobulinas, toxinas tais como abrina, ricina A, exotoxina de pseudomonas ou toxina de difteria, uma proteína tal como insulina, fator de

necrose de tumor,  $\alpha$ -interferon,  $\beta$ -interferon, fator de crescimento de nervo, fator de crescimento derivado de plaqueta ou ativador de plasminogênio tecidual, um agente trombótico ou um agente anti-angiogênico, por exemplo, angiostatina ou endostatina ou um modificador de resposta biológica, tal como uma linfocina, interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), fator de estimulação de colônia de macrófago-granulócito (GM-CSF), fator de estimulação de colônia de granulócito (G-CSF), fator de crescimento de nervo (NGF) ou outro fator de crescimento e imunoglobulinas.

Outras moléculas efetadoras podem incluir substâncias detectáveis úteis, por exemplo, em diagnóstico. Exemplos de substâncias detectáveis incluem várias enzimas, grupos prostéticos, materiais fluorescentes, materiais luminescentes, materiais bioluminescentes, núclídeos radioativos, metais que emitem positron (para uso em tomografia por emissão de positrons) e íons de metal paramagnéticos não radioativos. Veja, de modo geral, Patente U.S. No. 4.741.900 para íons de metal os quais podem ser conjugados a anticorpos para uso como diagnósticos. Enzimas adequadas incluem peroxidase de amoníaco, fosfatase alcalina, beta-galactosidase ou acetilcolinesterase; grupos prostéticos adequados incluem estreptavidina, avidina e biotina; materiais fluorescentes adequados incluem umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, fluoresceína de diclorotriazinilamina, cloreto de dansila e ficoeritritina; materiais luminescentes adequados incluem luminol; materiais bioluminescentes adequados incluem luciferase, luciferina e aequorina; e núclídeos radioativos adequados incluem  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{111}\text{Li}$  e  $^{99}\text{Tc}$ .

Em outro exemplo, a molécula efetadora pode aumentar a meia-vida do anticorpo *in vivo* e/ou reduzir a imunogenicidade do anticorpo e/ou intensificar a distribuição de um anticorpo através de uma barreira epitelial ao sistema imune. Exemplos de moléculas efetadoras adequadas desse tipo incluem polímeros, albumina, proteínas de ligação à albumina ou

compostos de ligação à albumina, tais como aqueles descritos no WO05/117984.

5 Onde a molécula efetuada é um polímero, ela pode, em geral, ser um polímero sintético ou que ocorre naturalmente, por exemplo, um polímero de polialquileno, polialquenileno ou polioxialquileno de cadeia reta ou ramificada opcionalmente substituído ou um polissacarídeo ramificado ou não ramificado, por exemplo, um homo- ou hetero-polissacarídeo.

10 Substituintes opcionais em particular os quais podem estar presentes nos polímeros sintéticos acima mencionados incluem um ou mais grupos hidróxi, metila ou metóxi. Exemplos particulares de polímeros sintéticos incluem (poli)etileno glicol, (poli)propileno glicol, álcool (poli)vinílico ou derivados dos mesmos de cadeia reta ou ramificada opcionalmente substituídos, especialmente (poli)etileno glicol opcionalmente substituído, tal como metóxi(poli)etileno glicol ou derivados do mesmo.

15 Polímeros que ocorrem naturalmente particulares incluem lactose, amilose, dextrana, glicogênio ou derivados dos mesmos.

20 "Derivados", conforme usado aqui, se destina a incluir derivados reativos, por exemplo, grupos reativos tiol-seletivos, tais como maleimidias e semelhantes. O grupo reativo pode ser ligado diretamente ou através de um segmento ligante ao polímero. Será apreciado que o resíduo de tal grupo, em alguns casos, formará parte do produto como o grupo de ligação entre o fragmento de anticorpo e o polímero.

25 O tamanho do polímero pode ser variado conforme desejado, mas geralmente estará em uma faixa de peso molecular médio de 500 Da a 50000 Da, de preferência de 5000 a 40000 Da e, mais preferivelmente, de 20000 a 40000 Da. O tamanho do polímero pode, em particular, ser selecionado com base no uso pretendido do produto, por exemplo, capacidade de se localizar em determinados tecidos, tais como tumores, ou prolongar a meia-vida em circulação (para revisão veja Chapman, 2002, Advanced Drug

Delivery Reviews, 54, 531-545). Assim, por exemplo, onde o produto se destina a deixar a circulação e penetrar no tecido, por exemplo, para uso no tratamento de um tumor, pode ser vantajoso usar um polímero de pequeno peso molecular, por exemplo, com um peso molecular em torno de 5000 Da.

5 Para aplicações onde o produto permanece na circulação, pode ser vantajoso usar um polímero de maior peso molecular, por exemplo, tendo um peso molecular na faixa de 20000 Da a 40000 Da.

Polímeros particularmente preferidos incluem um polímero de polialquileno, tal como um (poli)etileno glicol ou especialmente um  
10 metóxi(poli)etileno glicol ou um derivado do mesmo e especialmente com um peso molecular na faixa de cerca de 15000 Da a cerca de 40000 Da.

Em um exemplo, anticorpos para uso na presente invenção são presos à porções de (poli)etileno glicol (PEG). Em um exemplo particular, o anticorpo é um fragmento de anticorpo e as moléculas de PEG podem ser  
15 presas através de qualquer cadeia lateral de aminoácido ou grupo funcional de aminoácido disponível localizado no fragmento de anticorpo, por exemplo, qualquer grupo amino, imino, tiol, hidroxila ou carboxila livre. Tais aminoácidos podem ocorrer naturalmente no fragmento de anticorpo ou podem ser manipulados no fragmento usando métodos de DNA recombinante  
20 (veja, por exemplo, US 5.219.996; US 5.667.425; WO98/25971). Em um exemplo, a molécula de anticorpo da presente invenção é um fragmento Fab modificado em que a modificação é a adição, à extremidade C-terminal de sua cadeia pesada, de um ou mais aminoácidos para permitir a fixação de uma molécula efetuada. De preferência, os aminoácidos adicionais formam uma  
25 região de dobradiça modificada contendo um ou mais resíduos de cisteína aos quais a molécula efetuada pode ser presa. Múltiplos sítios podem ser usados para fixar duas ou mais moléculas de PEG.

De preferência, moléculas de PEG são covalentemente ligadas através de um grupo tiol de pelo menos um resíduo de cisteína localizado no

fragmento de anticorpo. Cada molécula de polímero presa ao fragmento de anticorpo modificado pode ser covalentemente ligada ao átomo de enxofre de um resíduo de cisteína localizado no fragmento. A ligação covalente geralmente será uma ligação de dissulfeto ou, em particular, uma ligação de enxofre-carbono. Onde um grupo tiol é usado como o ponto de fixação, moléculas efetuatoras apropriadamente ativadas, por exemplo, derivados seletivos de tiol, tais como maleimidas e derivados de cisteína, podem ser usados. Um polímero ativado pode ser usado como o material de iniciação no preparo de fragmentos de anticorpo polímero-modificado, tal como descrito acima. O polímero ativado pode ser qualquer polímero contendo um grupo tiol reativo, tal como um ácido  $\alpha$ -halocarboxílico ou éster, por exemplo, iodoacetamida, uma imida, por exemplo, maleimida, uma vinil sulfona ou um dissulfeto. Tais materiais de iniciação podem ser obtidos comercialmente (por exemplo, da Nektar, formalmente Shearwater Polymers Inc., Huntsville, AL, EUA) ou podem ser preparados a partir de materiais de iniciação comercialmente disponíveis usando procedimentos químicos convencionais. Moléculas de PEG particulares incluem metóxi-PEG-amina de 20 K (obtenível da Nektar, formalmente Shearwater; Rapp Polymere; e SunBio) e M-PEG-SPA (obtenível da Nektar, formalmente Shearwater).

Em uma modalidade, o anticorpo é um fragmento Fab modificado ou diFab o qual é PEGuilado, isto é, tem PEG ((Poli)etileno glicol) covalentemente preso ao mesmo, por exemplo, de acordo com o método divulgado no EP 0948544 ou EP 1090037 [veja também "Poly(ethyleneglycol) Chemistry, Biotechnical and Biomedical Applications", 1992, J. Milton Harris (ed), Plenum Press, New York, "Poly(ethyleneglycol) Chemistry and Biological Applications", 1997, J. Milton Harris e S. Zalipsky (eds), American Chemical Society, Washington DC e "Bioconjugation Protein Coupling Techniques for the Biomedical Sciences", 1998, M. Aslam e A. Dent, Grove Publishers, New York; Chapman, A. 2002, Advanced Drug

Delivery Reviews 2002, 54: 531-545]. Em um exemplo, PEG é preso a uma cisteína na região de dobradiça. Em um exemplo, um fragmento Fab PEG-modificado tem um grupo maleimida covalentemente ligado a um único grupo tiol em uma região de dobradiça modificada. Um resíduo de lisina pode ser covalentemente ligado ao grupo maleimida e a cada um dos grupos amina sobre o resíduo de lisina pode ser preso um polímero de metóxi(poli)etileno glicol tendo um peso molecular de aproximadamente 20.000 Da. O peso molecular total do PEG preso ao fragmento Fab pode, portanto, ser de aproximadamente 40.000 Da.

10                    Em uma modalidade, a presente invenção proporciona uma molécula de anticorpo de neutralização tendo especificidade pela IL-17 humana, o qual é um fragmento Fab modificado tendo uma cadeia pesada compreendendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 9 e uma cadeia leve compreendendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO.7 e tendo, na  
15                    extremidade C-terminal de sua cadeia pesada, uma região de dobradiça modificada contendo pelo menos um resíduo de cisteína ao qual uma molécula efetuidora está presa. De preferência, a molécula efetuidora é PEG e é presa usando os métodos descritos em (WO98/25971 e WO2004072116), pelo que um grupo lisil-maleimida é preso ao resíduo de cisteína na  
20                    extremidade C-terminal da cadeia pesada e cada grupo amino do resíduo de lisila tem, covalentemente preso ao mesmo, um resíduo de metóxi(poli)etileno glicol tendo um peso molecular de cerca de 20.000 Da. O peso molecular total do PEG preso ao anticorpo, portanto, é de aproximadamente 40.000 Da.

                      Em outro exemplo, moléculas efetuidoras podem ser presas a  
25                    fragmentos de anticorpo usando os métodos descritos nos pedidos de Patente Internacional WO2005/003169, WO2005/003170 e WO2005/003171.

                      A presente invenção também proporciona uma seqüência de DNA isolada que codifica a(s) cadeia(s) leve e/ou pesada de uma molécula de anticorpo da presente invenção. De preferência, a seqüência de DNA codifica

a cadeia pesada ou a cadeia leve de uma molécula de anticorpo da presente invenção. A seqüência de DNA da presente invenção pode compreender DNA sintético, por exemplo, produzido através de processamento químico, cDNA, DNA genômico ou qualquer combinação dos mesmos.

5                   Seqüências de DNA as quais codificam uma molécula de anticorpo da presente invenção podem ser obtidas através de métodos bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, seqüências de DNA que codificam parte ou todas as cadeias pesada e leve do anticorpo podem ser sintetizadas conforme desejado a partir das seqüências de DNA  
10 determinadas com base nas seqüências de aminoácido correspondentes.

DNA de codificação para seqüências de estrutura aceitadoras está amplamente disponível para aqueles habilitados na técnica e podem ser prontamente sintetizados com base em suas seqüências de aminoácido conhecidas.

15                   Técnicas padrões de biológica molecular podem ser usadas para preparar seqüências de DNA que codificam a molécula de anticorpo da presente invenção. Seqüências de DNA desejadas podem ser sintetizadas completamente ou em parte usando técnicas de síntese de oligonucleotídeo. Mutagênese sítio-dirigida e técnicas de reação em cadeia de polimerase (PCR)  
20 podem ser usadas conforme apropriado.

Exemplos de seqüências adequadas são proporcionadas na Figura 1 (h) SEQ ID NO: 8; Figura 1 (i) SEQ ID NO: 10; Figura 1 (j) SEQ ID NO: 13; Figura 1 (k) SEQ ID NO: 14; Figura 1 (l) SEQ ID NO: 17 e Figura 1 (m) SEQ ID NO: 18. Os nucleotídeos 1-57 em SEQ ID NO 18 e 1- 60 em  
25 SEQ ID NO 14 codificam a seqüência do peptídeo sinalizador do anticorpo B72.3 de camundongo (Whittle e colaboradores, 1987, Protein Eng. 1(6) 499-505) a qual é clivada para proporcionar uma molécula de anticorpo de neutralização da presente invenção (o peptídeo sinalizador corresponde aos resíduos de aminoácido 1-19 na Figura 1 (g) SEQ ID NO: 16 e 1-20 na Figura

1 (e) SEQ ID NO: 12 respectivamente). A presente invenção também proporciona uma seqüência de DNA isolada que codifica a cadeia pesada de um anticorpo da presente invenção o qual compreende SEQ ID NO: 17 ou SEQ ID NO: 18. A presente invenção também proporciona uma seqüência de DNA isolada que codifica a cadeia leve de um anticorpo da presente invenção o qual compreende SEQ ID NO: 13 ou SEQ ID NO: 14.

A presente invenção também se refere a um vetor de clonagem ou expressão compreendendo uma ou mais seqüências de DNA da presente invenção. Conseqüentemente, é proporcionado um vetor de clonagem ou expressão compreendendo uma ou mais seqüências de DNA que codificam um anticorpo da presente invenção. De preferência, o vetor de clonagem ou expressão compreende duas seqüências de DNA que codificam a cadeia leve e a cadeia pesada da molécula de anticorpo da presente invenção, respectivamente. De preferência, um vetor de acordo com a presente invenção compreende as seqüências fornecidas em SEQ ID NO: 14 e SEQ ID NO: 18. Os nucleotídeos 1-57 em SEQ ID NO: 18 e 1-60 em SEQ ID NO: 14 codificam a seqüência do peptídeo sinalizador do anticorpo B72.3 de camundongo (resíduos 1-19 em SEQ ID NO: 16 e 1-20 em SEQ ID NO: 12, respectivamente) o qual é, mais preferivelmente, clivado para proporcionar uma molécula de anticorpo de neutralização da presente invenção.

Métodos gerais pelos quais os vetores podem ser construídos, métodos de transfecção e métodos de cultura são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. A esse respeito, referência é feita a "Current Protocols in Molecular Biology", 1999, F. M. Ausubel (ed), Wiley Interscience, New York e ao Manual Maniatis produzido pela Cold Spring Harbor Publishing.

Também proporcionada é uma célula hospedeira compreendendo um ou mais vetores de clonagem ou expressão compreendendo uma ou mais seqüências de DNA que codificam um anticorpo da presente invenção. Qualquer sistema de célula hospedeira/vetor

adequado pode ser usado para expressão das seqüências de DNA que codificam a molécula de anticorpo da presente invenção. Sistemas bacterianos, por exemplo, *E. coli*, e outros microbianos podem ser usados ou sistemas de expressão de célula hospedeira eucariotas, por exemplo, de mamífero, podem também ser usados. Células hospedeiras de mamífero adequadas incluem células CHO, de mieloma ou hibridoma.

A presente invenção também proporciona um processo para a produção de uma molécula de anticorpo de acordo com a presente invenção compreendendo cultura de uma célula hospedeira contendo um vetor da presente invenção sob condições adequadas para levar à expressão de proteína de DNA que codifica a molécula de anticorpo da presente invenção e isolamento da molécula de anticorpo.

A molécula de anticorpo pode compreender apenas um polipeptídeo de cadeia pesada ou leve, caso no qual apenas uma seqüência de codificação de polipeptídeo de cadeia pesada ou de cadeia leve precisa ser usado para transfectar as células hospedeiras. Para a produção de produtos compreendendo cadeias pesada e leve, a linhagem de célula pode ser transfectada com dois vetores, um primeiro vetor que codifica um polipeptídeo de cadeia leve e um segundo vetor que codifica um polipeptídeo de cadeia pesada. Alternativamente, um único vetor pode ser usado, o vetor incluindo seqüências que codificam polipeptídeos de cadeia pesada e de cadeia leve.

Uma vez que os anticorpos da presente invenção são úteis no tratamento e/ou profilaxia de uma condição patologia, a presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica ou diagnóstica compreendendo uma molécula de anticorpo da presente invenção em combinação com um ou mais de um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Conseqüentemente, é proporcionado o uso de um anticorpo da invenção para a fabricação de um medicamento. A

composição usualmente será fornecida como parte de uma composição farmacêutica estéril que normalmente incluirá um veículo farmacêuticamente aceitável. Uma composição farmacêutica da presente invenção pode, adicionalmente, compreender um adjuvante farmacêuticamente aceitável.

5                   A presente invenção também proporciona um processo para o preparo de uma composição farmacêutica ou diagnóstica compreendendo adição e mistura da molécula de anticorpo da presente invenção junto com um ou mais de um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

10                   A molécula de anticorpo pode ser o único ingrediente ativo na composição farmacêutica ou diagnóstica ou pode estar acompanhada por outros ingredientes ativos, incluindo outros ingredientes de anticorpo, por exemplo, anticorpos anti-TNF, anti-IL-1 $\beta$ , anti-células T, anti-IFN $\gamma$  ou anti-LPS ou ingredientes de não-anticorpo, tais como xantinas. Outros ingredientes ativos adequados incluem anticorpos capazes de induzir à  
15 tolerância, por exemplo, anticorpos anti-CD3 ou anti-CD4.

                  As composições farmacêuticas compreendem, de preferência, uma quantidade terapeuticamente eficaz do anticorpo da invenção. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme usado aqui, se refere a uma quantidade de um agente terapêutico necessária para tratar, aliviar ou prevenir  
20 uma doença ou condição alvo ou exibir um efeito terapêutico ou preventivo detectável. Para qualquer anticorpo, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente em ensaios de cultura de célula ou em modelos animais, usualmente em roedores, coelhos, cães, porcos ou primatas. O modelo animal também pode ser usado para determinar a faixa de  
25 concentração e via de administração apropriadas. Tal informação pode ser usada para determinar doses e vias úteis para administração em seres humanos.

                  A quantidade terapeuticamente eficaz precisa para um ser humano dependerá da gravidade do estado doentio, da saúde geral do

indivíduo, da idade, peso e sexo do indivíduo, dieta, tempo e frequência de administração, combinação(ões) de fármaco, sensibilidades reativas e tolerância/resposta à terapia. Essa quantidade pode ser determinada através de experimentação de rotina e está dentro do julgamento do médico. Geralmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz será de 0,01 mg /kg a 50 mg /kg, de preferência 0,1 mg /kg a 20 mg /kg. Composições farmacêuticas podem ser, convenientemente, apresentadas em formas de dosagem unitária contendo uma quantidade predeterminada de um agente ativo da invenção por dose.

As composições podem ser administradas individualmente a um paciente ou podem ser administradas em combinação (por exemplo, simultânea, seqüencial ou separadamente) com outros agentes, fármacos ou hormônios.

A dose na qual a molécula de anticorpo da presente invenção é administrada depende da natureza da condição a ser tratada, da extensão da inflamação presente e se a molécula de anticorpo está sendo usada profilaticamente ou para tratar uma condição existente.

A frequência de dose dependerá da meia-vida da molécula de anticorpo e da duração de seu efeito. Se a molécula de anticorpo tem uma meia-vida curta (por exemplo, 2 a 10 horas) pode ser necessário proporcionar uma ou mais doses por dia. Alternativamente, se a molécula de anticorpo tem uma meia-vida longa (por exemplo, 2 a 15 dias) pode ser necessário apenas fornecer uma dosagem uma vez por dia, uma vez por semana ou mesmo a cada 1 ou 2 meses.

O veículo farmacêuticamente aceitável não deverá, em si, induzir à produção de anticorpos prejudiciais ao indivíduo que está recebendo a composição e não deverá ser tóxico. Veículos adequados podem ser grandes macromoléculas lentamente metabolizadas, tais como proteínas, polipeptídeos, lipossomas, polissacarídeos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácido e

partículas virais inativadas.

Sais farmacologicamente aceitáveis podem ser usados, por exemplo, sais de ácido mineral, tais como hidrocloreto, hidrobrometo, fosfatos e sulfatos ou sais de ácidos orgânicos, tais como acetatos, propionatos, malonatos e benzoatos.

Veículos farmacologicamente aceitáveis em composições terapêuticas podem, adicionalmente, conter líquidos tais como água, solução salina, glicerol e etanol. Adicionalmente, substâncias auxiliares, tais como agentes de umedecimento ou emulsificação ou substâncias para tamponamento de pH, podem estar presentes em tais composições. Tais veículos permitem que as composições farmacêuticas sejam formuladas como tabletas, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas e suspensões, para ingestão pelo paciente.

Formas preferidas para administração incluem formas adequadas para administração parenteral, por exemplo, através de injeção ou infusão, por exemplo, através de injeção de bolo ou infusão contínua. Onde o produto é para injeção ou infusão, ele pode tomar a forma de uma suspensão, solução ou emulsão em um veículo aquoso ou oleoso e pode conter agentes formulatórios, tais como agentes de suspensão, conservantes, de estabilização e/ou dispersão. Alternativamente, a molécula de anticorpo pode estar na forma seca, para reconstituição antes de uso com um líquido estéril apropriado.

Uma vez formuladas, as composições da invenção podem ser administradas diretamente ao indivíduo. Os indivíduos a serem tratados podem ser animais. Contudo, é preferido que as composições sejam adaptadas para administração a seres humanos.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas através de qualquer número de vias incluindo, mas não limitado a, as vias oral, intravenosa, intramuscular, intra-arterial,

intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, transcutânea (por exemplo, veja WO 98/20734), subcutânea, intraperitoneal, intranasal, enteral, tópica, sublingual, intravaginal ou retal. Hiposprays também podem ser usados para administrar as composições farmacêuticas da invenção.

5 Tipicamente, as composições terapêuticas podem ser preparadas como injetáveis, quer como soluções ou suspensões líquidas. Formas sólidas adequadas para solução em ou suspensão em veículos líquidos antes de injeção também podem ser preparadas.

10 A distribuição direta das composições geralmente será realizada através de injeção, subcutânea, intraperitoneal, intravenosa ou intramuscularmente ou distribuídas ao espaço intersticial de um tecido. As composições também podem ser administradas em uma lesão. O tratamento de dosagem pode ser um esquema com uma única dose ou um esquema com múltiplas doses.

15 Será apreciado que o ingrediente ativo na composição será uma molécula de anticorpo. Como tal, ele será suscetível à degradação no trato gastrointestinal. Assim, se a composição tem de ser administrada através de uma via usando o trato gastrointestinal, a composição precisará conter agentes os quais protegem o anticorpo de degradação, mas os quais liberam o  
20 anticorpo uma vez que ele tenha sido absorvido do trato gastrointestinal.

Uma discussão completa de veículos farmacêuticamente aceitáveis está disponível em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, NJ. 1991). Também considera-se que o anticorpo da presente invenção será administrado através de uso de terapia genética. De  
25 forma a obter isso, seqüências de DNA que codificam as cadeias pesada e leve da molécula de anticorpo sob o controle de componentes de DNA apropriados são introduzidas em um paciente, de modo que as cadeias de anticorpo são expressas a partir das seqüências de DNA e montadas *in situ*.

A presente invenção também proporciona uma molécula de

anticorpo para uso no controle de doenças inflamatórias. De preferência, a molécula de anticorpo pode ser usada para reduzir o processo inflamatório ou prevenir o processo inflamatório.

5 A presente invenção também proporciona a molécula de anticorpo da presente invenção para uso no tratamento ou profilaxia de um distúrbio patológico que é mediado pela IL-17 ou está associado a um nível aumentado de IL-17. De preferência, a condição patológica é selecionada do grupo consistindo de infecções (virais, bacterianas, fúngicas e parasíticas), choque endotóxico associado à infecção, artrite, artrite reumatóide, asma, 10 doença inflamatória pélvica, mal de Alzheimer, doença de Crohn, doença de Peyronie, doença celíaca, doença de vesícula biliar, doença Pilonidal, peritonite, psoríase, vasculite, adesões cirúrgicas, derrame, Diabetes do tipo I, artrite maculosa, meningoencefalite, distúrbios inflamatórios imune-mediados do sistema nervoso central e periférico, tais como esclerose múltipla e 15 síndrome de Guillain-Barré, outros distúrbios autoimunes, pancreatite, trauma (cirurgia), doença enxerto-versus-hospedeiro, rejeição a transplante, câncer (tumores sólidos, tais como melanomas, hepatoblastomas, sarcomas, carcinomas de células escamosas, cânceres de células transitórias, cânceres ovarianos e malignidades hematológicas e, em particular, leucemia 20 mielogênica aguda, leucemia mielogênica crônica, câncer gástrico e câncer de cólon), doença cardíaca, incluindo doenças isquêmicas, tal como enfarte do miocárdio, bem como aterosclerose, coagulação intravascular, reabsorção óssea, osteoporose, osteoartrite, periodontite e hipocloridria.

25 A presente invenção também proporciona uma molécula de anticorpo de acordo com a presente invenção para uso no tratamento ou profilaxia de dor.

A presente invenção ainda proporciona o uso de uma molécula de anticorpo de acordo com a presente invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de um distúrbio patológico que

é mediada pela IL-17 ou está associada a um nível aumentado de IL-17. De preferência, o distúrbio patológico é artrite reumatóide ou esclerose múltipla.

A presente invenção ainda proporciona o uso de uma molécula de anticorpo de acordo com a presente invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de dor.

Uma molécula de anticorpo da presente invenção pode ser utilizada em qualquer terapia onde é desejado reduzir os efeitos de IL-17 no corpo de um ser humano ou animal. IL-17 pode estar em circulação no corpo ou pode estar presente em um nível indesejavelmente alto localizado em um local em particular no corpo, por exemplo, um local de inflamação.

A molécula de anticorpo da presente invenção é, de preferência, usada para o controle de doença inflamatória.

A presente invenção também proporciona um método de tratamento de seres humanos ou animais sofrendo de ou em risco de um distúrbio mediado pela IL-17, o método compreendendo administração, ao indivíduo, de uma quantidade eficaz da molécula de anticorpo da presente invenção.

A molécula de anticorpo da presente invenção também pode ser usada em diagnóstico, por exemplo, no diagnóstico e formação de imagem *in vivo* de estados doentes envolvendo a IL-17.

A presente invenção é ainda descrita, à guisa de ilustração apenas, nos exemplos a seguir, os quais se referem às Figuras em anexo, nas quais:

Figura 1:

- a) Região V de cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2 (277 gL2gH4) (SEQ ID NO: 7)
- b) Região V de cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2 (277 gL2gH4) (SEQ ID NO: 9)
- c) CDRH1 (SEQ ID NO: 1), CDRH2 (SEQ ID NO: 2), CDRH3 (SEQ ID NO:

- 3), CDRL1 (SEQ ID NO: 4), CDRL2 (SEQ ID NO: 5), CDRL3 (SEQ ID NO: 6) do anticorpo CA048\_497.g2 (277 gL2gH4)
- d) Cadeia leve do anticorpo CA048\_\_497.g2 (SEQ ID NO: 11)
- e) Cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2, incluindo a seqüência sinalizadora (sublinhada) (SEQ ID NO: 12)
- 5 f) Cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 15)
- g) Cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2., incluindo a seqüência sinalizadora (sublinhada) (SEQ ID NO: 16)
- h) DNA que codifica a região variável de cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 8)
- 10 i) DNA que codifica a região variável de cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 10)
- j) DNA que codifica a cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 13)
- 15 k) DNA que codifica a cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2, incluindo a seqüência sinalizadora (SEQ ID NO: 14)
- l) DNA que codifica a cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 17)
- m) DNA que codifica a cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2, incluindo a seqüência sinalizadora (SEQ ID NO: 18).
- 20

Figura 2: Inibição de produção de IL-6 pelo anticorpo CA048\_497.g2 em células HeLa estimuladas com IL-17 humana recombinante.

Figura 3. Inibição de produção de IL-6 pelo anticorpo CA048\_497.g2 em células HeLa estimuladas com IL-17 humana.

25

### ***Manipulações de DNA e métodos gerais***

A cepa INF $\alpha$ F' de *E. coli* (Invitrogen) foi usada para transformação e crescimento de cultura de rotina. Enzimas de modificação e restrição de DNA foram obtidas da Roche Diagnostics Ltda. e New England

Biolabs. Preparados de plasmídeo foram realizados usando kits de purificação Maxi Plasmid (QIAGEN, catálogo No. 12165). Reações de seqüenciamento de DNA foram realizadas usando o kit ABI Prism Big Dye Terminator Sequencing (catálogo No. 4304149) e passadas sobre um seqüenciador automático ABI 3100 (Applied Biosystems). Os dados foram analisados usando o programa AutoAssembler (Applied Biosystems). Oligonucleotídeos foram obtidos da Invitrogen. Genes que codificam as seqüências de região V iniciais foram projetados e construídos através de uma abordagem de síntese automática pela Entelechon GmbH e modificados para gerar as versões enxertadas através de mutagênese oligonucleotídeo-dirigida. A concentração de IgG foi determinada usando ELISA para montagem de IgG.

**Exemplo 1. Produção de um anticorpo de neutralização de IL-17 (anticorpo CA048 497.g2 (277 gL2gH4))**

Ratos Sprague Dawley fêmeas foram imunizados com IL-17 humana recombinante (adquirida da R&D Systems). Os ratos receberam quatro imunizações de 20 µg de IL-17 em 100 µl de adjuvante de Freund. Anticorpo 277 o qual se liga à IL-17 humana foi isolado usando os métodos descritos no WO04/051268. Genes para um domínio variável de cadeia pesada (VH) e o domínio variável de cadeia leve (VL) do anticorpo 277 foram isolados e sequenciados após clonagem via PCR de transcrição reversa. Uma série de regiões VL e VH humanizadas foram projetadas usando estruturas aceitadoras de região V humana e variando o número de resíduos doadores nas regiões de estrutura.

Duas regiões VL enxertadas (gL1 e 2) e 7 regiões VH enxertadas (gH1-7) foram projetadas e genes foram construídos através de montagem de oligonucleotídeo e mutagênese por PCR. As seqüências enxertadas de cadeia leve foram sub-clonadas no vetor de expressão de cadeia leve humana pKH10.1, o qual contém o DNA que codifica a região constante C-Kappa humana (alótipo Km3). As seqüências enxertadas de cadeia pesada

foram sub-clonadas no vetor de expressão de gama-4 humano pVhg4P EL, o qual contém o DNA que codifica a região constante gama-4 humana contendo a mutação de estabilização de dobradiça S241P (Angal e colaboradores, supra). Plasmídeos foram co-transfectados em células CHO e os anticorpos produzidos selecionados com relação à atividade em ensaios de ligação e neutralização de IL-17 (por exemplo, produção de IL-6 IL-17-induzida na linhagem de células 3T3-NIH, baseado no método descrito em Yao e colaboradores, J. Immunol. 1995; 155, 5483-5486). Transfecções de células CHO foram realizadas usando o procedimento Lipofectamine™ 2000 de acordo com as instruções do fabricante (Invitrogen, catálogo No. 11668).

O enxerto mais potente na neutralização de IL-17 (gL2gH4) e com os níveis de expressão mais altos em células CHO foi selecionado. As seqüências de região V são mostradas na Figura 1 (a) e (b) e em SEQ ID NOs: 7 e 9 para a cadeia leve (gL2) e cadeia pesada (gH4), respectivamente. Esse anticorpo foi denominado CA028\_497.g2. As CDRs desse anticorpo são mostradas na Figura 1 (c). As cadeias leve e pesada de comprimento total são mostradas nas Figuras 1 (d) e (f), respectivamente. As seqüências de DNA que codificam as cadeias leve e pesada são mostradas nas Figuras 1 (k) e (m), respectivamente.

A estrutura aceitadora de cadeia pesada é a seqüência de linhagem germinativa humana VH3 1-U 3-15 com estrutura 4 originária dessa porção da linhagem germinativa de região JH humana JH4. A estrutura aceitadora de cadeia leve é a seqüência de linhagem germinativa humana VK1 2-1-(1) L4, com estrutura 4 originária dessa porção da linhagem germinativa de região JK humana JK1. O aminoácido na posição 49 na cadeia pesada de SEQ ID NO: 9 é um resíduo doador o qual verificou-se ser essencial para boa expressão em células CHO e afinidade pela IL-17.

### **Exemplo 2. Avaliação da afinidade do CA048\_497.g2 pela IL-17**

A tecnologia BIAcore monitora a ligação entre biomoléculas

em tempo real e sem o requisito de rotulação. Um dos integrantes, denominado o ligante, é imobilizado diretamente ou capturado sobre a superfície imobilizada, enquanto que o outro, denominado o analito, flui em solução sobre a superfície capturada. O sensor detecta a alteração na massa à medida que o analito se liga ao ligante para formar um complexo sobre a superfície. Isso corresponde ao processo de associação. O processo de dissociação é monitorado quando o analito é substituído por tampão. A afinidade do CA048\_497.g2 pela IL-17 no ensaio BIAcore foi avaliada com CA048\_497.g2 como o ligante e IL-17 como o analito.

#### 10 **Determinação da afinidade do CA048\_497.g2 pela IL-17 de diferentes espécies usando CA048\_497.g2 como o ligante**

Captura de CA048\_497.g2 pela Fc anti-IgG humana imobilizada sobre a lasca sensora foi seguido por titulação de IL-17 humana ou IL-17 de outras espécies sobre a superfície capturada. Um exemplo do procedimento é fornecido abaixo.

BIA (Análise de Interação Biomolecular) foi realizada usando um BIAcore 3000 (BIAcore AB). Fc anti-IgG humana de cabra com fragmento F(ab')<sub>2</sub> Affinipure (Jackson ImmunoResearch) foi imobilizada sobre uma Lasca Sensora CM5 via química de acoplamento com amina até um nível de captura de ≈8000 unidades de resposta (RUs). Tampão de HBS-EP (HEPES a 10 mM, pH de 7,4, NaCl a 0,15 M, EDTA a 3 mM, Surfactant P20 a 0,005%, BIAcore AB) foi usado como o tampão de operação com uma taxa de fluxo de 10 µL/min. Uma injeção de 10 µL de CA048\_497.g2 foi usada para captura do F(ab)<sub>2</sub> anti-IgG humana imobilizado. IL-17 foi titulada sobre o CA048\_497.g2 capturado em várias concentrações em uma taxa de fluxo de 30 µL/min. A superfície foi regenerada através de uma injeção de 30 µL de HCl a 40 mM, seguido por uma injeção de 10 µL de NaOH a 5 mM.

Curvas de ligação com subtração de fundo foram analisadas usando o software BIAevaluation (versão 3.2) seguindo procedimentos

padrões. Os parâmetros cinéticos foram determinados a partir do algoritmo de adaptação.

As concentrações de IL-17 de diferentes espécies de primata não-humano (NHP) expressas transitoriamente foram estimadas com relação à IL-17 humana e essas concentrações foram, então, usadas para determinar as afinidades das IL-17s. A afinidade foi medida em concentrações de IL-17 em ou abaixo de 25 nM. O valor de afinidade determinado para IL-17 foi de 6,3 pM para IL-17 humana, 10,7 pM para IL-17 de macaco cynomolgus e 12,9 pM para IL-17 de marmota (Tabela 1).

A concentração de IL-17 transitória de cynomolgus e IL-17 transitória de marmota foram estimadas baseado na ligação equivalente à IL-17 humana.

**Tabela 1.** Afinidade de IL-17 pelo CA048\_497.g2

Referência	$K_a$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )	$K_d$ ( $s^{-1}$ )	$K_d$ (M)	$K_d$ pM
<b>Humana</b>	1,86E + 06	7,38E - 06	6,28E - 12	6,3
<b>RnD</b>				
<b>Cynololgus</b>	1,57E + 06*	1,68E - 05	1,07E - 11	10,7
<b>Marmota</b>	1,13E + 06*	1,46E - 05	1,29E - 10	12,9
<b>06073130c</b>				

### **Exemplo 3. Neutralização de IL-17 humana sobre células humanas**

A capacidade da IL-17 de induzir à produção de IL-6 a partir de células HeLa foi usada para determinar a potência de neutralização do IL-17 da IL-17 recombinante humana e IL-17 humana derivada de célula de mamífero (CHO) (denominada IL-17 "natural"). Células HeLa foram obtidas do banco de células na ATCC (ATCC CCL-2). As células foram crescidas em meio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado com soro fetal de bezerro a 10%, penicilina, gentamicina e glutamina.  $1 \times 10^4$  células foram colocadas sobre lâminas de cultura tecidual com fundo plano com 96 cavidades. As células foram incubadas durante a noite e lavadas uma vez em tampão de ensaio. IL-17 recombinante humana ( $25 \text{ ng/ml}^{-1}$ ) ou IL-17

"natural" (25 ng/ml<sup>-1</sup>) foi incubada na presença de uma concentração fixa de TNF- $\alpha$  humano. Essa mistura foi pré-incubada com CA048\_497.g2. Citocina mais anticorpo foram, então, adicionados às células HeLa, as quais foram incubadas durante a noite. A produção de IL-6 no sobrenadante de cultura foi proporcional à quantidade de IL-17 adicionada às células. Os níveis de liberação de IL-6 foram determinados nos sobrenadantes de célula usando um ensaio de citocina Meso Scale Discovery 96-Well Multi-Spot IL-6 Human. Essencialmente, esse ensaio é um imunoenensaio em sanduíche, onde anticorpo de captura anti-IL-6 humana pré-revestido se liga à IL-6 nos sobrenadantes de célula ou soluções calibradoras e os níveis são quantificados usando um anticorpo de detecção de IL-6 específico.

CA048\_497.g2 neutralizou potencialmente a IL-17 recombinante humana e IL-17 humana derivada de célula de mamífero (Figuras 2 e 3). Os dados desses experimentos indicam que a IC<sub>50</sub> do CA048\_497.g2 era de 51 ng/mL  $\pm$  3 ng/mL (0,34 nM) contra a IL-17 recombinante humana e 103  $\pm$  7 ng/mL (0,7 nM) contra a IL-17 derivada de células de mamífero.

Naturalmente, será compreendido que a presente invenção foi descrita à guisa de exemplo apenas e não se destina, de forma alguma, a ser limitativa e que modificações de detalhes podem ser feitas dentro do escopo das reivindicações aqui depois. Características preferidas de cada modalidade da invenção são conforme para cada uma das outras modalidades, *mutatis mutandis*. Todas as publicações incluindo, mas não limitado a, patentes e pedidos de patente, citadas na presente especificação são aqui incorporadas por referência como se cada publicação individual fosse específica e individualmente indicada como sendo incorporada por referência aqui conforme totalmente apresentada.



<223> CDRH2

<400> 2

Ser Ile Asn Phe Asn Ala Asp Ile Ser Tyr Tyr Arg Glu Ser Val Lys  
 1                    5                    10                    15

Gly

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> CDRH3

<400> 3

Asp Ala Asn Arg Gln Asn Tyr Asp Trp Phe Ala Tyr  
 1                    5                    10

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> CDRL1

<400> 4

Lys Ala Ser Glu Ser Val Ser Ser Ser Met Tyr Ser Tyr Met His  
 1                    5                    10                    15







65

70

75

80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 10  
 <211> 363  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>

<223> Região variável de cadeia pesada codificando DNA

<400> 10

gaggttcagc tcgttgaatc cggaggcggc ctcgtgaagc ccggaggcag tcttcgcttg  
 tccctgcgctg catctggagt gatcttttagc gattactata tcgcttggtt gagacaggca  
 cctgggaaag gcctcgaatg ggtggccagt attaacttca atgccgacat cagctactat  
 cgagagtctg tgaagggtag attcacaatc tcacgggatg acagtaagaa cacactgtac  
 ctgcagatga attcctgaa aaccgaggat accgcccgttt actattgtac cactgaogcc  
 aacaggcaga attacgactg gtttgcctat tgggggcagg gcaactctggt caccgtctcg  
 agc

<210> 11  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>

<223> Cadeia leve de comprimento completo

<400> 11

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30

Met Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 35 40 45

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

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115

120

125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 238

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Sequência de sinal incluindo cadeia leve de comprimento completo

&lt;400&gt; 12

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

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

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Ser  
 35 40 45

Val Ser Ser Ser Met Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro  
 50 55 60

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 85 90 95

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys  
 100 105 110

Gln Gln Ser Trp Thr Ala Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val  
 115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
 130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu  
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

165

170

175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser  
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala  
 195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly  
 210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Cadeia leve de comprimento completo codificando DNA

&lt;400&gt; 13

gccatccagc tgaccagag cccttctct ctcagcgcca gtgtcggaga cagagtgact 60  
 attacctgca aagcctccga atcagtcagt tectctatgt attcttatat gcaactggtac 120  
 cagcaaaagc cgggaaaggc tcctaaattg ctgatctaaa gggcaagcaa cctcgagagc 180  
 ggcgtgcccc gcagggtcag cggcagtggg tctggaactg actttaccct gacaatctcc 240  
 tcactccagc cagaggactt cgccacctat taotgccagc agagctggac agctctagg 300  
 acatttggac agggcactaa agtggaaatc aagcgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420  
 aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtgggaagg tggataacgc cctccaatcg 480  
 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540  
 agcaacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgogaagtc 600  
 acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttoa acaggggaga gtgttag 657

<210> 14

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> **Seqüência de sinal incluindo cadeia leve de comprimento completo  
 codificando DNA**

<400> 14

atgtcagttc ccacacaggt gctgggectg cttctgttgt ggctcaocga tgctaggtgt 60  
 gccatccage tgaccagag cccttctct ctcagcgoca gtgtcggaga cagagtgact 120  
 attacctgca aagcctcoga atcagtcagt tctctatgt attcttatat gcactggtac 180  
 cagcaaaagc cggaaaggc tctaaattg ctgatctaca gggcaagcaa cctcgagagc 240  
 ggogtgccca gcaggttcag cggcagtggg tctggaactg actttaccct gacaatctcc 300  
 tcactccage ccgaggactt cgccacctat tactgccage agagctggac agctcctagg 360  
 acatttggaac agggcactaa agtggaaatc aagcgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 420  
 atcttccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480  
 aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtgggaagg tggataacgc cctccaatcg 540

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcage 600  
 agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660  
 acccatcagg gcttgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 717

<210> 15  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Cadeia pesada de comprimento completo

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe Ser Asp Tyr  
                   20                    25                    30

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

Ala Ser Ile Asn Phe Asn Ala Asp Ile Ser Tyr Tyr Arg Glu Ser Val  
                   50                    55                    60

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

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

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

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

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160

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

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

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly  
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser  
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245

250

255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 16

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sequência de sinal incluindo cadeia pesada de comprimento completo

<400> 16

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly  
 1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe  
 35 40 45

Ser Asp Tyr Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Val Ala Ser Ile Asn Phe Asn Ala Asp Ile Ser Tyr Tyr Arg





Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val  
 420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460

Leu Gly Lys  
 465

<210> 17  
 <211> 1954  
 <212> DNA  
 <213> Artificial

<220>

<223> Cadeia pesada de comprimento completo codificando DNA

<400> 17  
 gaggttcagc tcgttgaatc cggaggcgga ctcgtgaagc ccggaggcag tcttcgcttg 60  
 tcctgcgctg catctggagt gatctttagc gattactata tggcttgggt gagacaggca 120  
 cctgggaaag gcctcgaatg ggtggccagt attaactca atgccgacat cagctactat 180

cgagagtctg tgaagggtag attcacaatc tcacgggatg acagtaagaa cacactgtac 240  
 ctgcagatga attccctgaa aaccgaggat accgcegttt actattgtac cactgaagcc 300  
 aacaggcaga attacgactg gtttgcctat tgggggcagg gcactctggt caccgtctcg 360  
 agcgcttcta caaagggccc atccgtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcaactcc 420  
 gagagcacag ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 480  
 tegtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacaact tcccggctgt cctacagtc 540  
 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgocct ccagcagctt gggcacgaag 600  
 aactacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtgtgt 660  
 gagaggccag cacagggagg gaggtgtct gctggaagcc aggctcagcc ctctgectg 720  
 gacgcacccc ggtgtgtcag ccccagccc gggcagcaag gcatgcccc tctgtctct 780  
 caccggagg cctctgacca ccccaactcat gcccaggag aggtctctct ggattttcc 840  
 accaggctcc gggcagccac aggctggatg cccctacccc aggcctgcg cctacagggg 900  
 caggtgtctg gctcagacct gccaaagacc atatccggga ggaccctgcc cctgacctaa 960  
 gccaccccc aaggocaaac tctcaactcc ctcaagctcag acacottctc tctcccaga 1020  
 tctgagtaac tccaatott ctctctgcag agtccaaata tggccccca tgcccacct 1080  
 gcccaggtaa gccaaaccag gcctcgcct ccagctcaag gggggacagg tgccctagag 1140  
 tagcctgcat ccaggacag gccccagccg ggtgtgacg catccacctc catctctcc 1200  
 tcagcacctg agttcctggg gggaccatca gtctctctgt tcccccaaa acccaaggac 1260  
 actctcatga tctccggac cctgaggtc acgtgcgtgg tggtagcgt gagccaggaa 1320

gaccocgagg tccagttcaa ctggtacgtg gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1380  
 aagocgcggg aggagcagtt caacagcacg tacctgtggt tcagcgtcct caccgtcctg 1440  
 caccaggact ggctgaacgy caaggagtac aagtgcagg tetccaaca aggcctcccg 1500  
 tcctccatcg agaaaacct ctccaaagcc aaaggtggga cccacggggg gcgagggcca 1560  
 catggacaga ggtcagctcg gcccaacctc tgcctggga gtgaecgctg tgccaacctc 1620  
 tgtccctaca gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgccccat cccaggagga 1680  
 gatgaccaag aaccaggcca gctgacctg cctggcaca ggcttctacc ccagcgacat 1740  
 cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 1800  
 getggactcc gacggctcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggty 1860  
 gcaggagggg aatgtctct catgctcct gatgcatgag gctctgcaca accactcac 1920  
 acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa atga 1954

<210> 18

<211> 2011

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> **Seqüência de sinal incluindo cadeia pesada de comprimento completo codificando DNA**

<400> 18

atggaatggc cctgggtctt cctgttttc cttctgtca caaccggggg gcacagcgag 60  
 gttcagctcg ttgaatccgg aggcggactc gtgaagcccc gaggcagtct tcgcttctcc 120  
 tgcgctgcat ctggagtgat ctttagcgat tactatatgg cttgggtgag acaggcaoct 180  
 gggaaaggcc tcgaatgggt ggcagattt aacttcaatg ccgacatcag ctactatcga 240

gagtctgtga agggtagatt cacaatctca cgggatgaca gtaagaacac actgtacctg 300  
 cagatgaatt cectgaaaac cgaggataacc gccgtttact attgtaccac tgacgccaac 360  
 aggcagaatt acgactgggtt tgctatttgg gggcagggca ctctggtcac cgtctcgagc 420  
 gottctacaa agggcccac cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480  
 agcacagccg cectgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 540  
 tggaaactcag ggcocctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggetgtcct acagtectca 600  
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 660  
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgggtgag 720  
 aggccagcac agggagggag ggtgtctgct ggaagccagg ctccagccctc ctgcctggac 780  
 gcaccccggc tgtgcagccc cagcccaggg cagcaaggca tgcccctct gtctctcac 840  
 ccggaggcct ctgaccacc cactcatgcc cagggagagg gtcttctgga tttttccacc 900  
 aggtccggg cagccacagg ctggatgcc ctaccaccagg cctgcgcct acagggggcag 960  
 gtgctgcgct cagacctgcc aagagccata tccgggagga cctgcccct gacctagcc 1020  
 caccocaaag gccaaactct cactccctc agctcagaca ctttctctcc tcccagatct 1080  
 gagtaactcc caatcttctc tctgcagagt ccaaatatgg tccccatgc ccaccatgcc 1140  
 caggtaagcc aaccaggcc tcgcccctca gctcaaggcg ggacaggtgc cctagagtag 1200  
 cctgcatcca gggacaggcc ccagccgggt gctgacgcat ccacctccat ctcttctca 1260  
 gcacctgagt tctgggggg accatcagtc ttctgttcc ccccaaaacc caaggacct 1320  
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac 1380

cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1440  
 ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggtca gogtcctcac cgtcctgcac 1500  
 caggactggc tgaacggcae ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc 1560  
 tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggtgggacc accgggtgcg agggccacat 1620  
 ggacagaggt cagctcggcc caccctctgc cctgggagtg accgtctgac caacctctgt 1680  
 ccctacaggg cagccccgag agccacaggt gtacacctg ccccatccc aggaggagat 1740  
 gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagge ttctaccca gcgacatgc 1800  
 cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccaagc ctcccgtgct 1860  
 ggactccgac ggctccttct tctctacag caggctaacc gtggacaaga gcaggtggca 1920  
 ggaggggaat gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca 1980  
 gaagagcctc tcctgtctc tgggtaaag a 2011

## REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo de neutralização o qual se liga à IL-17 humana caracterizado pelo fato de compreender uma cadeia pesada, em que o domínio variável da cadeia pesada compreende pelo menos uma de uma CDR tendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 1 para a CDR-H1, a CDR tendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2 para a CDR-H2 e a CDR tendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3 para a CDR-H3.

2. Anticorpo de neutralização de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que o domínio variável da cadeia pesada compreende a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 1 para a CDR-H1, a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2 para a CDR-H2 e a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3 para a CDR-H3.

3. Anticorpo de neutralização o qual se liga à IL-17 humana caracterizado pelo fato de compreender uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende pelo menos uma de uma CDR tendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4 para a CDR-L1, a CDR tendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 5 para a CDR-L2 e a CDR tendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6 para a CDR-L3.

4. Anticorpo de neutralização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2 caracterizado pelo fato de compreender, adicionalmente, uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende pelo menos uma de uma CDR tendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4 para a CDR-L1, a CDR tendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 5 para a CDR-L2 e a CDR tendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6 para a CDR-L3.

5. Anticorpo de neutralização de acordo com a reivindicação 3 ou a reivindicação 4 caracterizado pelo fato de que o domínio variável da cadeia leve compreende a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4 para a CDR-L1, a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 5 para a CDR-L2 e a

seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6 para a CDR-L3.

5 6. Anticorpo de neutralização o qual se liga à IL-17 humana caracterizado pelo fato de que o domínio variável da cadeia pesada compreende três CDRs e a seqüência da CDRH-1 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 1, a seqüência da CDRH-2 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 2 e a seqüência da CDRH-3 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 3.

10 7. Anticorpo de neutralização de acordo com a reivindicação 6 caracterizado pelo fato de compreender, adicionalmente, uma cadeia leve, em que o domínio variável da cadeia leve compreende três CDRs e a seqüência da CDRL-1 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 4, a seqüência da CDRL-2 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 5 e a seqüência da CDRL-3 tem pelo menos 60% de identidade ou similaridade à seqüência fornecida em SEQ ID NO: 6.

20 8. Anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 caracterizado pelo fato de que a cadeia pesada compreende a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 9.

9. Anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 caracterizado pelo fato de que a cadeia leve compreende a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 7.

25 10. Anticorpo de neutralização o qual se liga à IL-17 humana caracterizado pelo fato de ter uma cadeia pesada compreendendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 9 e uma cadeia leve compreendendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 7.

11. Anticorpo de neutralização o qual se liga à IL-17 humana caracterizado pelo fato de que o domínio variável da cadeia leve compreende

uma seqüência tendo pelo menos 80% de identidade ou similaridade ao domínio variável de cadeia leve do anticorpo como definido na reivindicação 10 e em que o domínio variável da cadeia pesada compreende uma seqüência tendo pelo menos 80% de identidade ou similaridade ao domínio variável de cadeia pesada do anticorpo como definido na reivindicação 10.

12. Anticorpo de neutralização o qual se liga à IL-17 humana caracterizado pelo fato de ter uma cadeia pesada compreendendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 15 e uma cadeia leve compreendendo a seqüência fornecida em SEQ ID NO: 11.

13. Anticorpo de neutralização o qual se liga à IL-17 humana caracterizado pelo fato de que as cadeias pesada e leve são pelo menos 80% idênticas ou similares às cadeias pesada e leve correspondentes do anticorpo como definido na reivindicação 12.

14. Anticorpo de neutralização caracterizado pelo fato de ter uma afinidade de ligação pela IL-17 humana de 100 pM ou melhor.

15. Anticorpo de neutralização o qual se liga à IL-17 humana caracterizado pelo fato de se ligar ao mesmo epítipo que o anticorpo como definido na reivindicação 10.

16. Anticorpo de neutralização o qual se liga à IL-17 caracterizado pelo fato de ter uma afinidade de ligação pela IL-17 humana de 100 pM ou melhor e bloquear cruzadamente a ligação do anticorpo como definido na reivindicação 10 à IL-17 humana ou ser cruzadamente bloqueado quanto à ligação à IL-17 humana pelo anticorpo como definido na reivindicação 10.

17. Epítipo na IL-17 humana caracterizado pelo fato de se ligar ser através do anticorpo como definido na reivindicação 10.

18. Anticorpo de neutralização o qual se liga à IL-17 humana caracterizado pelo fato de ser capaz de inibir a atividade da IL-17 humana a 0,8 nM em 50% em uma concentração de menos de 2 nM, a referida atividade

inibitória sendo medida quando de liberação IL-17-induzida de IL-6 de células HeLa.

5 19. Seqüência de DNA isolada caracterizada pelo fato de codificar a(s) cadeia(s) pesada e/ou leve de um anticorpo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18.

20. Vetor de clonagem ou expressão caracterizado pelo fato de compreender uma ou mais seqüências de DNA como definidas na reivindicação 19.

10 21. Vetor de acordo com a reivindicação 20 caracterizado pelo fato de que o vetor compreende as seqüências fornecidas em SEQ ID NO: 14 e SEQ ID NO: 18.

22. Célula hospedeira caracterizada pelo fato de compreender um ou mais vetores de clonagem ou expressão como definidos na reivindicação 20 ou a reivindicação 21.

15 23. Processo para a produção do anticorpo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 caracterizado pelo fato de compreender cultura da célula hospedeira como definida na reivindicação 22 e isolamento do anticorpo.

20 24. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender um anticorpo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 em combinação com um ou mais de um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

25 25. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 24 caracterizada pelo fato de compreender, adicionalmente, outros ingredientes ativos.

26. Anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18 ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 24 ou a reivindicação 25 caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento ou profilaxia de um distúrbio patológico que é mediado pela IL-17 ou que está

associado a um nível aumentado de IL-17.

27. Uso de um anticorpo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de um distúrbio patológico que é mediado pela IL-17 ou que está associado a um nível aumentado de IL-17.

**Figura 1****(a) Região variável de cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 7)**

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASESVSSSMYSYMHWYQQKPGKAPKLLIYRASNLESGV  
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSWTAPRTFGQGTKVEIKR

**(b) Região variável de cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 9)**

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGVIFSDYYMAWVRQAPGKGLEWVASINFNADISYYRE  
SVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTDANRQNYDWFAYWGQGLVTVSS

**(c)**

CDRH1: GVIFSDYYMA (SEQ ID NO:1)  
CDRH2: SINFNADISYYRESVKG (SEQ ID NO:2)  
CDRH3: DANRQNYDWFAY (SEQ ID NO:3)  
CDRL1: KASESVSSSMYSYMH (SEQ ID NO:4)  
CDRL2: RASNLES (SEQ ID NO:5)  
CDRL3: QQSWTAPRT (SEQ ID NO:6)

**(d) Cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 11)**

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASESVSSSMYSYMHWYQQKPGKAPKLLIYRASNLESGV  
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSWTAPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP  
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLS  
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**(e) Cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2, incluindo a sequência sinalizadora (SEQ ID NO: 12)**

MSVPTQVLGLLLLLWLTDARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASESVSSSMYSYMHWYQQ  
KPGKAPKLLIYRASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSWTAPRTFGQ  
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES  
VTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**(f) Cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 15)**

EVQLVESGGGLV<sup>K</sup>PGGSLRLS<sup>CA</sup>ASGVI<sup>F</sup>SDYYMAWVRQAPGK<sup>G</sup>LEWVASIN<sup>F</sup>NADISYYRE  
SVKGRFTISR<sup>D</sup>DSKNTLYLQ<sup>M</sup>NSLKTEDTAVYYCTTDANRQNYDFAYWGQGLVTVSSAST  
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<sup>G</sup>VHTFPAVLQSSGLYSL  
SSVVTVPSSSLG<sup>T</sup>KTYTCNV<sup>D</sup>HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKP  
KDTLMISRTP<sup>E</sup>VTCVVVDV<sup>S</sup>QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL  
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK<sup>T</sup>ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN<sup>Q</sup>VSLTCLVKG  
FYPSDIAVEWESNGQPENNYK<sup>T</sup>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN<sup>V</sup>FSCSVMHEALH  
NH<sup>Y</sup>TQKSLSLSLGK

**(g) Cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2, incluindo a seqüência sinalizadora (SEQ ID NO: 16)**

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSEVQLVESGGGLV<sup>K</sup>PGGSLRLS<sup>CA</sup>ASGVI<sup>F</sup>SDYYMAWVRQAPGK  
GLEWVASIN<sup>F</sup>NADISYYRESVKGRFTISR<sup>D</sup>DSKNTLYLQ<sup>M</sup>NSLKTEDTAVYYCTTDANRQNY  
DFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL  
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<sup>T</sup>KTYTCNV<sup>D</sup>HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP  
CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP<sup>E</sup>VTCVVVDV<sup>S</sup>QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK<sup>T</sup>ISKAKGQPREPQVYTLP  
PSQEEMTKN<sup>Q</sup>VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK<sup>T</sup>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK  
SRWQEGN<sup>V</sup>FSCSVMHEALHNH<sup>Y</sup>TQKSLSLSLGK

**(h) DNA que codifica a região variável de cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 8)**

GCCATCCAGCTGACCCAGAGCCCTCCTCTCTCAGCGCCAGTGTCTGGAGACAGAGTGACTATTACCTG  
CAAAGCCTCCGAATCAGTCAGTTCCTCTATGTATTCTTATATGCACTGGTACCAGCAAAAGCCCGGAA  
AGGCTCCTAAATTGCTGATCTACAGGGCAAGCAACCTCGAGAGCGGCGTGCCAGCAGGTTACGCGGC  
AGTGGGTCTGGAAGTACTTTACCCTGACAATCTCCTCACTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTATTA  
CTGCCAGCAGAGCTGGACAGCTCCTAGGACATTTGGACAGGGCACTAAAGTGGAATCAAGCGT

**(i) DNA que codifica a região variável de cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 10)**

GAGGTTTCAGCTCGTTGAATCCGGAGGCGGACTCGTGAAGCCCGGAGGCAGTCTTCGCTTGTCTCTGCGC  
TGCATCTGGAGTGATCTTTAGCGATTACTATATGGCTTGGGTGAGACAGGCACCTGGGAAAGGCCTCG  
AATGGGTGGCCAGTATTAACCTCAATGCCGACATCAGCTACTATCGAGAGTCTGTGAAGGGTAGATT  
ACAATCTCACGGGATGACAGTAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAATCCCTGAAAACCGAGGATAC  
CGCCGTTTACTATTGTACCACTGACGCCAACAGGCAGAATTACGACTGGTTTGCCTATTGGGGGCAGG  
GCACTCTGGTCACCGTCTCGAGC

**(j) DNA que codifica a cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 13)**

GCCATCCAGCTGACCCAGAGCCCTTCTCTCTCAGCGCCAGTGTGCGGAGACAGAGTGACTATTACCTG  
CAAAGCCTCCGAATCAGTCAGTTCCTCTATGTATTCTTATATGCACTGGTACCAGCAAAGCCCGGAA  
AGGCTCCTAAATTGCTGATCTACAGGGCAAGCAACCTCGAGAGCGGCGTGCCAGCAGGTTACGCGC  
AGTGGGTCTGGAAGTACTTTACCCTGACAATCTCCTCACTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTATTA  
CTGCCAGCAGAGCTGGACAGCTCCTAGGACATTTGGACAGGGCACTAAAGTGGAAATCAAGCGTACGG  
TAGCGGCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTT  
GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA  
ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA  
CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC  
CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

**(k) DNA que codifica a cadeia leve do anticorpo CA048\_497.g2, incluindo a seqüência sinalizadora (SEQ ID NO: 14)**

ATGTCAGTTCCACACAGGTGCTGGGCCTGCTTCTGTTGTGGCTCACCGATGCTAGGTGTGCCATCCA  
GCTGACCCAGAGCCCTTCTCTCTCAGCGCCAGTGTGCGGAGACAGAGTGACTATTACCTGCAAAGCCT  
CCGAATCAGTCAGTTCCTCTATGTATTCTTATATGCACTGGTACCAGCAAAGCCCGGAAAGGCTCCT  
AAATTGCTGATCTACAGGGCAAGCAACCTCGAGAGCGGCGTGCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGTGGGTC  
TGGAAGTACTTTACCCTGACAATCTCCTCACTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTATTACTGCCAGC  
AGAGCTGGACAGCTCCTAGGACATTTGGACAGGGCACTAAAGTGGAAATCAAGCGTACGGTAGCGGCC  
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCT  
GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA  
ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG  
CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC  
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

**(I) DNA que codifica a cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2 (SEQ ID NO: 17)**

GAGGTTTCAGCTCGTTGAATCCGGAGGCGGACTCGTGAAGCCCGGAGGCAGTCTTCGCTTGTCTGCGC  
TGCATCTGGAGTGATCTTTAGCGATTACTATATGGCTTGGGTGAGACAGGCACCTGGGAAAGGCCTCG  
AATGGGTGGCCAGTATTAACCTTCAATGCCGACATCAGCTACTATCGAGAGTCTGTGAAGGGTAGATTC  
ACAATCTCACGGGATGACAGTAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAATTCCCTGAAAACCGAGGATAC  
CGCCGTTTACTATTGTACCACTGACGCCAACAGGCAGAATTACGACTGGTTTGCCTATTGGGGGCAGG  
GCACTCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTTCTACAAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC  
AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC  
GGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAG  
GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC  
AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGGTGAGAGGCCAGCACAGGGAGG  
GAGGGTGTCTGCTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGGCTGTGCAGCCCCAGCC  
CAGGGCAGCAAGGCATGCCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGCCTCTGACCACCCCACTCATGCCAG  
GGAGAGGGTCTTCTGGATTTTTCCACCAGGCTCCGGGCAGCCACAGGCTGGATGCCCTACCCCAGGC  
CCTGCGCATAACAGGGCAGGTGCTGCGCTCAGACCTGCCAAGAGCCATATCCGGGAGGACCCTGCCCC  
TGACCTAAGCCCACCCCAAAGGCCAAACTCTCCACTCCCTCAGCTCAGACACCTTCTCTCCTCCCAGA  
TCTGAGTAACCTCCAATCTTCTCTCTGCAGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCATGCCAGGT  
AAGCCAACCCAGGCCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGG  
ACAGGCCCCAGCCGGGTGCTGACGCATCCACCTCCATCTTCTCCTCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGGA  
CCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC  
GTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGG  
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC  
CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCT  
CCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGTGGGACCCACGGGGTGCAGGGCCACATG  
GACAGAGGTGAGCTCGGCCACCCCTTGCCTGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGG  
GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA  
GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG  
CCGGAGAACAATAACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTACAGCAG  
GCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC  
TGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAATGA

**(m) DNA que codifica a cadeia pesada do anticorpo CA048\_497.g2, incluindo a seqüência sinalizadora (SEQ ID NO: 18)**

ATGGAATGGTCTCTGGGTCTTCCTGTTTTCTCTTTCTGTGACAACCGGGGTGCACAGCGAGGTTTCAGCT  
CGTTGAATCCGGAGGCGGACTCGTGAAGCCCGGAGGCAGTCTTCGCTTGTCTGCGCTGCATCTGGAG  
TGATCTTTAGCGATTACTATATGGCTTGGGTGAGACAGGCACCTGGGAAAGGCCTCGAATGGGTGGCC  
AGTATTAACCTCAATGCCGACATCAGCTACTATCGAGAGTCTGTGAAGGGTAGATTCACAATCTCACG  
GGATGACAGTAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAATTCCCTGAAAACCGAGGATACCGCCGTTTACT  
ATTGTACCACTGACGCCAACAGGCAGAATTACGACTGGTTTGCCTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTC  
ACCGTCTCGAGCGCTTCTACAAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTC  
CGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCGTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA  
ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCC  
CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCA  
CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGGTGAGAGGCCAGCACAGGGAGGGAGGGTGTCTG  
CTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGGCTGTGCAGCCCCAGCCAGGGCAGCAA  
GGCATGCCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGCCTCTGACCACCCACTCATGCCAGGGAGAGGGTCT  
TCTGGATTTTTCCACCAGGCTCCGGGCAGCCACAGGCTGGATGCCCTACCCAGGCCCTGCGCATA  
AGGGGCAGGTGCTGCGCTCAGACCTGCCAAGAGCCATATCCGGGAGGACCCTGCCCTGACCTAAGCC  
CACCCCAAAGGCCAAACTCTCCACTCCCTCAGCTCAGACACCTTCTCTCCTCCCAGATCTGAGTAACT  
CCCAATCTTCTCTCTGCAGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCATGCCAGGTAAGCCAACCCA  
GGCCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAGGCCCCAG  
CCGGGTGCTGACGCATCCACCTCCATCTCTTCCCTCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTT  
CCTGTTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG  
TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAAT  
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT  
GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCA  
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAGGTGGGACCCACGGGGTTCGAGGGCCACATGGACAGAGGTCA  
GCTCGGCCACCCCTCTGCCCTGGGAGTGACCGTGTGCCAACCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCCCGAG  
AGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC  
CTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA  
CTACAAGACCACGCTCCCGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGG  
ACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC  
TACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAATGA

Figura 2

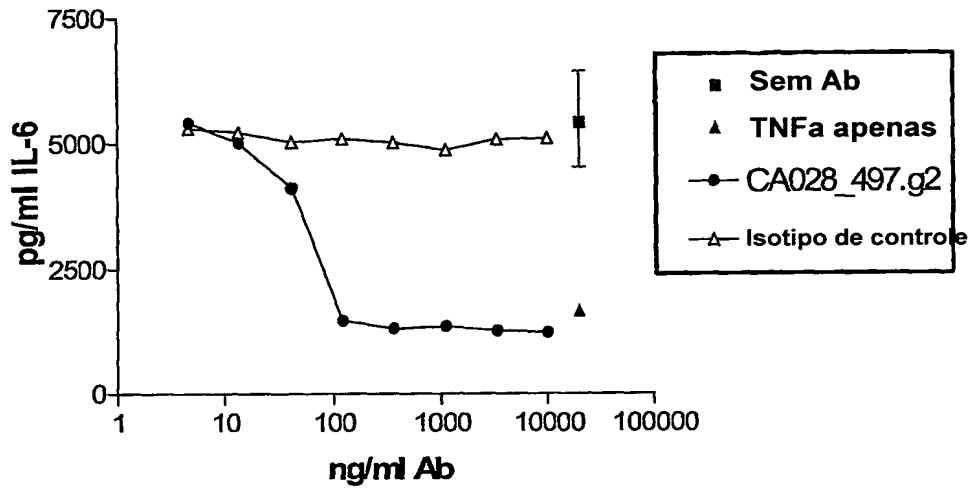
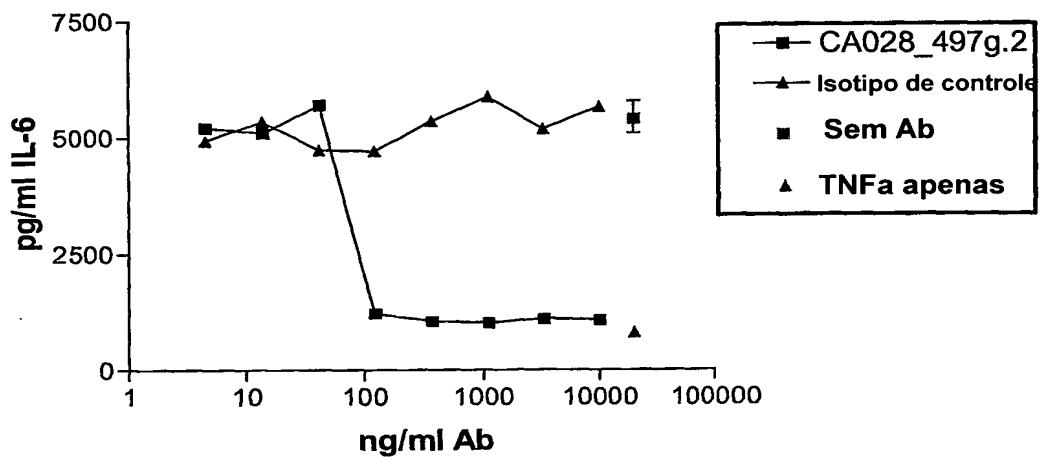


Figura 3



RESUMO

“ANTICORPO DE NEUTRALIZAÇÃO, EPÍTOPO NA IL-17 HUMANA, SEQUÊNCIA DE DNA ISOLADA, VETOR DE CLONAGEM OU EXPRESSÃO, CÉLULA HOSPEDEIRA, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DO ANTICORPO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM ANTICORPO”

A invenção se refere à moléculas de anticorpo tendo especificidade por determinantes antigênicas de IL-17, usos terapêuticos das moléculas de anticorpo e métodos para a produção das referidas moléculas de anticorpo.