



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

(21) **PI0706788-7 A2**

(22) Data de Depósito: 30/01/2007  
(43) Data da Publicação: 05/04/2011  
(RPI 2100)



(51) *Int.Cl.:*  
C07K 16/24

(54) Título: **ANTICORPOS ANTAGONISTAS IL-17**

(30) Prioridade Unionista: 31/01/2006 US 60/763,673

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Franco E. Di Padova, Michael Cooreman

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007061276 de 30/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO WO 2007/117749de  
18/10/2007

(57) Resumo: ANTICORPOS ANTAGONISTAS IL-17 A presente invenção refere-se a uma molécula de ligação de IL-17, em particular, um anticorpo para IL-17 humana, mais preferencialmente um anticorpo humano para IL-17 humana, em que as regiões hipervariáveis das cadeias pesada e leve têm seqüências de aminoácidos conforme definido, para uso no tratamento de algumas doenças malignas sólidas ou hematológicas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "ANTICORPOS ANTAGONISTAS IL-17".

A presente invenção refere-se a imunoterapia e, mais particularmente, proporciona o uso de algumas moléculas de ligação de IL-17 no tratamento de uma doença proliferativa e, em particular, de doenças proliferativas malignas sólidas ou doenças proliferativas hematológicas.

IL-17, uma citocina derivada de células T presente, por exemplo, na artrite reumatóide (RA), age como uma citocina pró-inflamatória, particularmente em combinação com IL-1 e TNF- $\alpha$ , e o bloqueio de IL-1 e IL-17 tem um efeito sinérgico sobre inflamação e destruição óssea *in vivo*. A produção inadequada ou excessiva de IL-17 está associada com a patologia de várias doenças e distúrbios, tais como artrite reumatóide, osteoartrite, afrouxamento de implantes ósseos, rejeição aguda de transplante, septicemia, choque séptico ou endotóxico, alergias, asma, perda óssea, psoríase, isquemia, esclerose sistêmica, acidente vascular cerebral, e outros distúrbios inflamatórios. Anticorpos para IL-17 foram propostos para uso no tratamento de doenças e distúrbios mediados por IL-17; vide, por exemplo, a N<sup>o</sup> WO 95/18826 e a discussão na introdução da mesma.

Foi agora visto de acordo com a presente invenção que moléculas de ligação de IL-17 são úteis para inibir o crescimento de algumas doenças malignas sólidas e hematológicas. Por conseguinte, em um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de uma molécula de ligação de IL-17 no tratamento de uma doença proliferativa, tal como câncer e, em particular, de doenças proliferativas malignas sólidas ou doenças proliferativas malignas hematológicas.

Preferencialmente uma molécula de ligação de IL-17 é usada conforme descrito no pedido de patente PCT PCT/EP2005/008470, o qual é por meio deste incorporado por referência, compreendendo no mínimo um sítio de ligação antigênica compreendendo uma molécula de ligação de IL-17 a qual compreende um sítio de ligação antigênica compreendendo no mínimo um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3, a

referida CDR1 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 1 (N-Y-W-M-N), a referida CDR2 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 2 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G), e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 3 (D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L); ou equivalentes de CDR diretos das mesmas.

Em uma modalidade preferencial, a molécula de ligação de IL-17 compreende no mínimo um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina ( $V_L$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3', a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 4 (R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A), a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 5 (G-A-S-S-R-A-T) e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 6 (Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T) ou equivalentes de CDR' diretos das mesmas.

Em outra modalidade preferencial, a molécula de ligação de IL-17 compreende um sítio de ligação antigênica compreendendo no mínimo um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1-x, CDR2-x e CDR3-x, a referida CDR1-x tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 11 (G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N), a referida CDR2-x tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 12 (A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y), e a referida CDR3-x tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 13 (C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G); ou equivalentes de CDR-x diretos das mesmas.

Além disso, em uma modalidade preferencial a molécula de ligação de IL-17 compreende tanto domínios variáveis de cadeia pesada ( $V_H$ ) quanto leve ( $V_L$ ); a referida molécula de ligação de IL-17 compreende no mínimo um sítio de ligação antigênica compreendendo:

a) um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3, a referida CDR1 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:1, a referida CDR2 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:2, e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:3 ou equivalentes de CDR diretos das mesmas; e

b) um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina ( $V_L$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3', a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:4, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:5, e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:6 ou equivalentes de CDR' diretos das mesmas.

Além disso, a molécula de ligação de IL-17 também pode compreender tanto domínios variáveis de cadeia pesada ( $V_H$ ) quanto leve ( $V_L$ ); a referida molécula de ligação de IL-17 compreende no mínimo um sítio de ligação antigênica compreendendo:

a) um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1-x, CDR2-x e CDR3-x, a referida CDR1-x tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:11, a referida CDR2-x tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:12, e a referida CDR3-x tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:13 ou equivalentes de CDR-x diretos das mesmas; e

b) um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina ( $V_L$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3', a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:4, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:5, e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:6 ou equivalentes de CDR' diretos das mesmas.

A menos que indicado de modo diverso, qualquer cadeia de polipeptídeo é descrita aqui, neste pedido de patente, como tendo uma seqüência de aminoácidos iniciando na extremidade de N-terminal e terminando na extremidade de C-terminal. Quando o sítio de ligação antigênica compreende ambos os domínios  $V_H$  e  $V_L$ , estes podem estar localizados sobre a mesma molécula de polipeptídeo ou, preferencialmente, cada domínio pode estar sobre uma cadeia diferente, o domínio  $V_H$  sendo parte de uma cadeia pesada de imunoglobulina ou fragmento da mesma e o  $V_L$  sendo parte de uma cadeia leve de imunoglobulina ou fragmento da mesma.

Por "molécula de ligação de IL-17" se indica qualquer molécula

capaz de ligar ao antígeno de IL-17 quer sozinha ou associada com outras moléculas. A reação de ligação pode ser mostrada por métodos padrão (testes qualitativos) incluindo, por exemplo, um teste de ligação, teste de competição ou um bioensaio para determinar a inibição de ligação de IL-17 a seu receptor ou qualquer tipo de ensaios de ligação, com referência a um teste controle negativo no qual é usado um anticorpo de especificidade não relacionada mas do mesmo isótipo, por exemplo, um anticorpo anti-CD25.

Exemplos de moléculas de ligação de antígeno incluem anticorpos conforme produzidos por células B ou hibridomas e anticorpos quiméricos, enxertados com CDR ou ser humanos ou qualquer fragmento dos mesmos, por exemplo, fragmentos  $F(ab')_2$  e Fab, bem como anticorpos de domínio único ou de cadeia única.

Um anticorpo de cadeia única consiste nos domínios variáveis das cadeias pesada e leve de um anticorpo ligado de modo covalente por um encadeador de peptídeo geralmente consistindo em a partir de 10 a 30 aminoácidos, preferencialmente a partir de 15 a 25 aminoácidos. Portanto, uma estrutura semelhante não inclui a parte constante das cadeias pesada e leve e se acredita que o pequeno espaçador de peptídeo deve ser menos antigênico do que uma parte constante inteira. Por "anticorpo quimérico" se indica um anticorpo no qual as regiões constantes de cadeias pesada ou leve ou ambas são de origem humana enquanto os domínios variáveis de ambas as cadeias pesada e leve são de origem não humana (por exemplo, murina) ou de origem humana mas derivados de um anticorpo humano diferente. Por "anticorpo enxertado com CDR" se indica um anticorpo no qual as regiões hipervariáveis (CDRs) são derivadas de um anticorpo doador, tal como um anticorpo não humano (por exemplo, murino) ou um anticorpo humano diferente, enquanto todas ou substancialmente todas as outras partes da imunoglobulina, por exemplo, as regiões constantes e as partes altamente conservadas dos domínios variáveis, isto é, as regiões de estrutura principal, são derivadas de um anticorpo aceitador, por exemplo, um anticorpo de origem humana. Um anticorpo enxertado com CDR pode conter, no entanto, uns poucos aminoácidos da seqüência doadora nas regiões de estrutura

principal, por exemplo, nas partes das regiões de estrutura principal adjacentes às regiões hipervariáveis. Por "anticorpo humano" se indica um anticorpo no qual as regiões constantes e variáveis de ambas as cadeias pesada e leve são todas de origem humana, ou substancialmente idênticas a seqüências de origem humana, não necessariamente do mesmo anticorpo e inclui anticorpos produzidos por camundongos nos quais os genes das partes variável e constante de imunoglobulina murina foram substituídos por suas cópias humanas, por exemplo, conforme descrito em termos gerais na EP 0546073 B1, na USP 5545806, na USP 5569825, na USP 5625126, na USP 5633425, na USP 5661016, na USP 5770429, na EP 0 438474 B1 e na EP 0 463151 B1.

Moléculas particularmente preferenciais de ligação de IL-17 da invenção são anticorpos seres humanos, especialmente o anticorpo AIN457 conforme descrito nos Exemplos 1 e 2 do PCT/EP2005/008470.

Portanto, em anticorpos quiméricos preferenciais os domínios variáveis de ambas as cadeias pesada e leve são de origem humana, por exemplo, os do anticorpo AIN457 os quais são mostrados na SEQ ID NO: 10 (= domínio variável de cadeia leve, isto é, aminoácido 1 a 109 de SEQ ID NO: 10) e SEQ ID NO: 8 (= domínio variável de cadeia pesada, isto é, aminoácido 1 a 127 de SEQ ID NO: 8). Os domínios de região constante preferencialmente também compreendem domínios de região constante humana adequados, por exemplo, conforme descrito em "Sequences of Proteins of Immunological Interest", Kabat E.A. et al., US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.

Regiões hipervariáveis podem ser associadas com qualquer tipo de regiões de estrutura principal, embora preferencialmente sejam de origem humana. Regiões de estrutura principal adequadas são descritas em Kabat E.A. et al., *ibid.* O estrutura principal de cadeia pesada preferencial é um estrutura principal de cadeia pesada humana, por exemplo, o do anticorpo AIN457. Consiste na seqüência, por exemplo, das regiões FR1 (aminoácido 1 a 30 de SEQ ID NO: 8), FR2 (aminoácido 36 a 49 de SEQ ID NO: 8), FR3 (aminoácido 67 a 98 de SEQ ID NO: 8) e FR4 (aminoácido 117 a 127 de

SEQ ID NO: 8). Tendo em conta as regiões hipervariáveis determinadas de AIN457 por análise por radiografia, a estrutura principal de cadeia pesada preferencial consiste na seqüência das regiões FR1-x (aminoácido 1 a 25 de SEQ ID NO: 8), FR2-x (aminoácido 36 a 49 de SEQ ID NO: 8), FR3-x (aminoácido 61 a 95 de SEQ ID NO: 8) e FR4 (aminoácido 119 a 127 de SEQ ID NO: 8). Em uma maneira similar, a estrutura principal de cadeia leve consiste, na seqüência, das regiões FR1' (aminoácido 1 a 23 de SEQ ID NO: 10), FR2' (aminoácido 36 a 50 de SEQ ID NO: 10), FR3' (aminoácido 58 a 89 de SEQ ID NO: 10) e FR4' (aminoácido 99 a 109 de SEQ ID NO: 10).

10 Uma molécula de ligação de IL-17 de acordo com a invenção compreende no mínimo um sítio de ligação antigênica compreendendo ou um primeiro domínio tendo uma seqüência de aminoácidos substancialmente idêntica à mostrada na SEQ ID NO: 8 iniciando com o aminoácido na posição 1 e terminando com o aminoácido na posição 127 ou um primeiro domínio conforme descrito acima e um segundo domínio tendo uma seqüência de aminoácidos substancialmente idêntica à mostrada na SEQ ID NO: 10, iniciando com o aminoácido na posição 1 e terminando com o aminoácido na posição 109.

20 Anticorpos monoclonais cultivados contra uma proteína encontrada naturalmente em todos os seres humanos são tipicamente desenvolvidos em um sistema não-humano por exemplo, em camundongos, e como tais são tipicamente proteínas não-humanas. Como uma consequência direta disto, um anticorpo xenogênico conforme produzido por um hibridoma, quando administrado a seres humanos, provoca uma reação imune indesejável a qual é predominantemente mediada pela parte constante da imunoglobulina xenogênica. Isto claramente limita o uso de semelhantes anticorpos uma vez que não podem ser administrados por um período de tempo prolongado. Portanto, é particularmente preferencial usar anticorpos seres humanos de cadeia única, de domínio único, quiméricos, enxertados com CDR, ou especialmente anticorpos seres humanos os quais provavelmente não provocam uma substancial reação alogênica quando administrados a seres humanos.

Em vista do precedente, uma molécula de ligação de IL-17 mais preferencial da invenção é selecionada entre um anticorpo anti IL-17 humano o qual compreende no mínimo

- 5 a) uma cadeia pesada de imunoglobulina ou fragmento da mesma o qual compreende (i) um domínio variável compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3 ou equivalentes de CDR diretos das mesmas e (ii) a parte constante ou fragmento da mesma de uma cadeia pesada humana; a referida CDR1 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 1, a referida CDR2 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 2, e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 3; e
- 10 b) uma cadeia leve de imunoglobulina ou fragmento da mesma o qual compreende (i) um domínio variável compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis e opcionalmente também as regiões hipervariáveis CDR1', CDR2', e CDR3' ou equivalentes de CDR' diretos das mesmas e (ii) a parte constante ou fragmento da mesma de uma cadeia leve humana, a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 4, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 5, e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 6.

Alternativamente, uma molécula de ligação de IL-17 de acordo com a invenção pode ser selecionada entre uma molécula de ligação de cadeia única a qual compreende um sítio de ligação antigênica compreendendo

- 20 a) um primeiro domínio compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3 ou equivalentes de CDR diretos das mesmas, a referida CDR1 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 1, a referida CDR2 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 2, e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 3; e
- 25 b) um segundo domínio compreendendo as regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3' ou equivalentes de CDR' diretos das mesmas, a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 4, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 5, e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO: 6; e
- 30

c) um encadeador de peptídeo o qual é ligado ou à extremidade de N-terminal do primeiro domínio e à extremidade de C-terminal do segundo domínio ou à extremidade de C-terminal do primeiro domínio e à extremidade de N-terminal do segundo domínio.

5 Conforme é de conhecimento geral, alterações menores em uma seqüência de aminoácidos tais como eliminação, adição ou substituição de um, uns poucos ou ainda vários aminoácidos podem levar a uma forma alélica da proteína original a qual tem propriedades substancialmente idênticas.

10 Deste modo, pelo termo "equivalentes de CDR diretos das mesmas" se indica moléculas de ligação de IL-17 compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>, CDR2<sub>i</sub>, e CDR3<sub>i</sub>, (ao invés de CDR1, CDR2, e CDR3), em que

- 15 (i) a região hipervariável CDR1<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável CDR1 conforme mostrado na SEQ ID NO: 1; e
- (ii) a região hipervariável CDR2<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável CDR2 conforme mostrado na SEQ ID NO: 2; e
- 20 (iii) a região hipervariável CDR3<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável CDR3 conforme mostrado na SEQ ID NO: 3; e
- (iv) uma molécula semelhante compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>, CDR2<sub>i</sub>, e CDR3<sub>i</sub> é capaz de inibir a atividade de 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humana em uma concentração de 50 nM, preferencialmente 20 nM, mais preferencialmente 10 nM, mais preferencialmente 5 nM da molécula referida por 50%, a atividade inibitória referida é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos.

30 Similarmente, pelo termo "equivalentes de CDR-x diretos das mesmas" se indica moléculas de ligação de IL-17 compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1<sub>i-x</sub>, CDR2<sub>i-x</sub>, e CDR3<sub>i-x</sub>, (ao invés de CDR1-x, CDR2-x, e CDR3-x), em que

- (v) a região hipervariável CDR1<sub>i-x</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável CDR1-x conforme mostrado na SEQ ID NO: 11; e
- 5 (vi) a região hipervariável CDR2<sub>i-x</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável CDR2-x conforme mostrado na SEQ ID NO: 12; e
- (vii) a região hipervariável CDR3<sub>i-x</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável CDR3-x conforme mostrado na SEQ ID NO: 13; e
- 10 (viii) uma molécula semelhante compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1<sub>i-x</sub>, CDR2<sub>i-x</sub>, e CDR3<sub>i-x</sub> é capaz de inibir a atividade de 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humana em uma concentração de 50 nM, preferencialmente 20 nM, mais preferencialmente 10 nM, mais preferencialmente 5 nM da referida molécula por 50%, a atividade inibitória
- 15 referida é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos.

Similarmente, pelo termo "equivalentes de CDR' diretos das mesmas" se indica um domínio compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1'<sub>i</sub>, CDR2'<sub>i</sub>, e CDR3'<sub>i</sub>, em que

- 20 (i) a região hipervariável CDR1'<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável CDR1' conforme mostrado na SEQ ID NO: 4; e
- (ii) a região hipervariável CDR2'<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável CDR2' conforme mostrado na SEQ ID NO: 5; e
- 25 (iii) a região hipervariável CDR3'<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável CDR3' conforme mostrado na SEQ ID NO: 6; e
- (iv) uma molécula semelhante compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1'<sub>i</sub>, CDR2'<sub>i</sub>, e CDR3'<sub>i</sub> é capaz de inibir a atividade de
- 30 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humana em uma concentração de 50 nM, preferencialmente 20 nM, mais preferencialmente 10 nM, mais prefe-

rencialmente 5 nM da referida molécula por 50%, a referida atividade inibitória é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos.

Alternativamente, uma molécula de ligação de IL-17 de acordo com a invenção pode ser uma molécula de ligação de IL-17 a qual compreende no mínimo um sítio de ligação antigênica compreendendo no mínimo um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) o qual compreende em seqüência

- a) regiões hipervariáveis CDR1 (SEQ ID NO: 1), CDR2 (SEQ ID NO: 2) e CDR3 (SEQ ID NO: 3); ou
- b) regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>, CDR2<sub>i</sub>, CDR3<sub>i</sub>, a referida região hipervariável CDR1<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR1 conforme mostrado na SEQ ID NO: 1, a referida região hipervariável CDR2<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR2 conforme mostrado na SEQ ID NO: 2; e a referida região hipervariável CDR3<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR3 conforme mostrado na SEQ ID NO: 3; e

a referida molécula de ligação de IL-17 compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1<sub>x</sub>, CDR2<sub>x</sub>, e CDR3<sub>x</sub> é capaz de inibir a atividade de 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humano em uma concentração de 50 nM, preferencialmente 20 nM, mais preferencialmente 10 nM, mais preferencialmente 5 nM da referida molécula por 50%, a referida atividade inibitória é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos.

Similarmente, uma molécula de ligação de IL-17 de acordo com a invenção pode ser uma molécula de ligação de IL-17 a qual compreende no mínimo um sítio de ligação antigênica compreendendo no mínimo um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) o qual compreende em seqüência

- a) regiões hipervariáveis CDR1-x (SEQ ID NO: 11), CDR2-x (SEQ ID NO:

- 12) e CDR3-x (SEQ ID NO: 13); ou
- b) regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>-x, CDR2<sub>i</sub>-x, CDR3<sub>i</sub>-x, a referida região hipervariável CDR1<sub>i</sub>-x difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR1-x conforme mostrado na SEQ ID NO: 11, a referida região hipervariável CDR2<sub>i</sub>-x difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR2-x conforme mostrado na SEQ ID NO: 12; e a referida região hipervariável CDR3<sub>i</sub>-x difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR3-x conforme mostrado na SEQ ID NO: 13; e a referida molécula de ligação de IL-17 compreendendo em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>-x, CDR2<sub>i</sub>-x, e CDR3<sub>i</sub>-x é capaz de inibir a atividade de 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humano em uma concentração de 50 nM, preferencialmente 20 nM, mais preferencialmente 10 nM, mais preferencialmente 5 nM da referida molécula por 50%, a referida atividade inibitória é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos.

Similarmente, uma molécula de ligação de IL-17 de acordo com a invenção pode ser uma molécula de ligação de IL-17 a qual compreende no mínimo um sítio de ligação antigênica compreendendo no mínimo um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina (V<sub>L</sub>) o qual compreende em seqüência

- a) regiões hipervariáveis CDR'1 (SEQ ID NO: 4), CDR'2 (SEQ ID NO: 5) e CDR'3 (SEQ ID NO: 6); ou
- b) regiões hipervariáveis CDR1'<sub>i</sub>, CDR2'<sub>i</sub>, CDR3'<sub>i</sub>, a referida região hipervariável CDR1'<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR'1 conforme mostrado na SEQ ID NO: 4, a referida região hipervariável CDR2'<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR'2 conforme mostrado na SEQ ID NO: 5; e a referida região hipervariável CDR3'<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de

CDR'3 conforme mostrado na SEQ ID NO: 6; e a referida molécula de ligação de IL-17 compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR'1<sub>i</sub>, CDR'2<sub>i</sub>, e CDR'3<sub>i</sub>; é capaz de inibir a atividade de 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humana em uma concentração de 50 nM, preferencialmente 20 nM, mais preferencialmente 10 nM, mais preferencialmente 5 nM da referida molécula por 50%, a referida atividade inibitória é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos.

Alternativamente, uma molécula de ligação de IL-17 de acordo com a invenção pode ser uma molécula de ligação de IL-17 compreendendo ambos os domínios variáveis de cadeia pesada (V<sub>H</sub>) e leve (V<sub>L</sub>) e a referida molécula de ligação de IL-17 compreende no mínimo um sítio de ligação antigênica compreendendo:

a) um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina (V<sub>H</sub>) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1 (SEQ ID NO: 1), CDR2 (SEQ ID NO: 2) e CDR3 (SEQ ID NO: 3); e

um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina (V<sub>L</sub>) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1' (SEQ ID NO: 4), CDR2' (SEQ ID NO: 5) e CDR3' (SEQ ID NO: 6); ou

b) um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina (V<sub>H</sub>) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>, CDR2<sub>i</sub>, e CDR3<sub>i</sub>, a referida região hipervariável regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>, CDR2<sub>i</sub>, CDR3<sub>i</sub>, a referida região hipervariável CDR1<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR1 conforme mostrado na SEQ ID NO: 1, a referida região hipervariável CDR2<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR2 conforme mostrado na SEQ ID NO: 2; e a referida região hipervariável CDR3<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR3 conforme mostrado na SEQ ID NO: 3; e

um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina (V<sub>L</sub>) que compreende

- em seqüência regiões hipervariáveis CDR1'<sub>i</sub>, CDR2'<sub>i</sub>, CDR3'<sub>i</sub>, a referida região hipervariável CDR1'<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR1 conforme mostrado na SEQ ID NO: 4, a referida região hipervariável CDR2'<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR2 conforme mostrado na SEQ ID NO: 5; e a referida região hipervariável CDR3'<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR3 conforme mostrado na SEQ ID NO: 6; e
- 10 a referida molécula de ligação de IL-17 definida em b) compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>, CDR2<sub>i</sub>, CDR3<sub>i</sub>, CDR1'<sub>i</sub>, CDR2'<sub>i</sub>, e CDR3'<sub>i</sub>, é capaz de inibir a atividade de 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humana em uma concentração de 50 nM, preferencialmente 20 nM, mais preferencialmente 10 nM, mais preferencialmente 5 nM da referida molécula por 50%,
- 15 a referida atividade inibitória é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos.

Alternativamente, uma molécula de ligação de IL-17 de acordo com a invenção pode ser uma molécula de ligação de IL-17 compreendendo ambas os domínios variáveis de cadeia pesada (V<sub>H</sub>) e leve (V<sub>L</sub>) e a referida molécula de ligação de IL-17 compreende no mínimo um sítio de ligação antigênica compreendendo:

- 20 a) um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina (V<sub>H</sub>) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1-x (SEQ ID NO: 11), CDR2-x (SEQ ID NO: 12) e CDR3-x (SEQ ID NO: 13); e
- 25 um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina (V<sub>L</sub>) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1' (SEQ ID NO: 4), CDR2' (SEQ ID NO: 5) e CDR3' (SEQ ID NO: 6); ou
- b) um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina (V<sub>H</sub>) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>-x, CDR2<sub>i</sub>-x, e CDR3<sub>i</sub>-x, a referida região hipervariável regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>-x, CDR2<sub>i</sub>-x, CDR3<sub>i</sub>-x, a referida região hipervariável CDR1<sub>i</sub>-x difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região
- 30

hipervariável de CDR1-x conforme mostrado na SEQ ID NO: 11, a referida região hipervariável CDR2<sub>i</sub>-x difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR2-x conforme mostrado na SEQ ID NO: 12; e a referida região hipervariável CDR3<sub>i</sub>-x difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR3-x conforme mostrado na SEQ ID NO: 13; e

um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina (V<sub>L</sub>) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>, CDR2<sub>i</sub>, CDR3<sub>i</sub>, a referida região hipervariável CDR'1<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR'1 conforme mostrado na SEQ ID NO: 4, a referida região hipervariável CDR'2<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR'2 conforme mostrado na SEQ ID NO: 5; e a referida região hipervariável CDR'3<sub>i</sub> difere por 3, preferencialmente 2, mais preferencialmente 1 aminoácido(s) da região hipervariável de CDR'3 conforme mostrado na SEQ ID NO: 6; e

a referida molécula de ligação de IL-17 definida em b) compreende em seqüência as regiões hipervariáveis CDR1<sub>i</sub>, CDR2<sub>i</sub>, CDR3<sub>i</sub>, CDR'1<sub>i</sub>, CDR'2<sub>i</sub>, e CDR'3<sub>i</sub>; é capaz de inibir a atividade de 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humana em uma concentração de 50 nM, preferencialmente 20 nM, mais preferencialmente 10 nM, mais preferencialmente 5 nM da referida molécula por 50%, a referida atividade inibitória é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos.

A inibição da ligação de IL-17 a seu receptor pode ser testada convenientemente em vários testes inclusive testes semelhantes descritos, por exemplo, no PCT/EP2005/008470. Pelo termo "na mesma extensão" se indica que as moléculas de referência e as moléculas equivalentes apresentam, em uma base estatística, atividade inibitória de IL-17 essencialmente idêntica em um dos testes referidos aqui, neste pedido de patente. Por exemplo, moléculas de ligação de IL-17 da invenção tipicamente têm IC<sub>50</sub>s para a inibição de IL-17 humana sobre a produção de IL-6 induzida por IL-17

humana em fibroblastos dermais humanos os quais estão dentro de  $\pm$  x5, isto é, abaixo de 10 nM, mais preferencialmente 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 ou 2 nM de, preferencialmente substancialmente a mesma que, a IC<sub>50</sub> da molécula de referência correspondente quando testadas conforme descrito no Exemplo 1 no PCT/EP2005/008470.

Alternativamente, o teste usado pode ser um teste de inibição competitiva da ligação de IL-17 por receptores solúveis de IL-17 (por exemplo, os constructos R/Fc de IL-17 humano do Exemplo 1) e as moléculas de ligação de IL-17 da invenção.

O mais preferencialmente, o anticorpo contra IL-17 humano compreende no mínimo

- a) uma cadeia pesada a qual compreende um domínio variável tendo uma seqüência de aminoácidos substancialmente idêntica à mostrada na SEQ ID NO: 8 iniciando com o aminoácido na posição 1 e terminando com o aminoácido na posição 127 e a parte constante de uma cadeia pesada humana; e
- b) uma cadeia leve a qual compreende um domínio variável tendo uma seqüência de aminoácidos substancialmente idêntica à mostrada na SEQ ID NO: 10 iniciando com o aminoácido na posição 1 e terminando com o aminoácido na posição 109 e a parte constante de uma cadeia leve humana.

A parte constante de uma cadeia pesada humana pode ser do tipo  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$ ,  $\gamma_4$ ,  $\mu$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\delta$  ou  $\epsilon$ , preferencialmente do tipo  $\gamma$ , mais preferencialmente do tipo  $\gamma_1$ , ao passo que a parte constante de uma cadeia leve humana pode ser do tipo  $\kappa$  ou  $\lambda$  (o qual inclui os subtipos  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$ ) mas preferencialmente é do tipo  $\kappa$ . As seqüências de aminoácidos de todas estas partes constantes são dadas em Kabat et al. (supra).

Conjugados das moléculas de ligação da invenção, por exemplo, conjugados de enzima ou toxina ou radioisótopo, também são incluídos dentro do âmbito da invenção.

"Polipeptídeo", caso não especificado de modo diverso aqui, neste pedido de patente, inclui qualquer peptídeo ou proteína compreenden-

do aminoácidos unidos uns aos outros por ligações peptídicas, tendo uma seqüência de aminoácidos iniciando na extremidade de N-terminal e findando na extremidade de C-terminal. Preferencialmente o polipeptídeo da presente invenção é um anticorpo monoclonal, mais preferencial é um anticorpo monoclonal quimérico (também denominado V-enxertado) ou humanizado (também denominado enxertado com CDR) , o mais preferencial é um anticorpo totalmente humano obtenível, por exemplo, pela tecnologia exemplificada no Exemplo 1. O anticorpo monoclonal humanizado (enxertado com CDR) ou totalmente humano pode incluir ou não mutações adicionais introduzidas nas seqüências de estrutura principal (FR) do anticorpo aceitador.

Um derivado funcional de um polipeptídeo conforme usado aqui, neste pedido de patente, inclui uma molécula tendo uma atividade biológica qualitativa em comum com um polipeptídeo da presente invenção, isto é, tendo a capacidade de ligar ao IL-17 humano. Um derivado funcional inclui fragmentos e análogos peptídicos de um polipeptídeo de acordo com a presente invenção. Fragmentos compreendem regiões dentro da seqüência de um polipeptídeo de acordo com a presente invenção, por exemplo, de uma seqüência especificada. O termo "derivado" é usado para definir variantes da seqüência de aminoácidos, e modificações covalentes de um polipeptídeo de acordo com a presente invenção., por exemplo, de uma seqüência especificada. Os derivados funcionais de um polipeptídeo de acordo com a presente invenção, por exemplo, de uma seqüência especificada, por exemplo, da região hipervariável da cadeia leve e da cadeia pesada, preferencialmente têm no mínimo cerca de 65%, mais preferencialmente no mínimo cerca de 75%, ainda mais preferencialmente no mínimo cerca de 85%, o mais preferencialmente no mínimo cerca de 95, 96, 97, 98, 99% de homologia de seqüência global com a seqüência de aminoácidos de um polipeptídeo de acordo com a presente invenção, por exemplo, de uma seqüência especificada, e substancialmente cnservam a capacidade de ligar o IL-17 humano ou, por exemplo, neutralizar a produção de IL-6 de fibroblastos dermais humanos induzidos por IL-17.

O termo "modificação covalente" inclui modificações de um poli-

peptídeo de acordo com a presente invenção, por exemplo, de uma seqüência especificada; ou um fragmento da mesma com um agente de origem orgânica proteináceo ou não-proteináceo, fusões a seqüências de polipeptídeo heterólogas, e modificações pós-translacionais. Polipeptídeos modificados covalentes, por exemplo, de uma seqüência especificada, ainda têm a capacidade de ligar o IL-17 humano ou, por exemplo, neutralizar a produção de IL-6 de fibroblastos dermais humanos induzidos por IL-17 por reticulação. Modificações covalentes são tradicionalmente introduzidas reagindo resíduos aminoácidos visados com um agente de origem orgânica que é capaz de reagir com os resíduos terminais ou laterais selecionados, ou por mecanismos utilizando modificações pós-translacionais que funcionam em células hospedeiras recombinantes selecionadas. Algumas modificações pós-translacionais são o resultado da ação de células hospedeiras recombinantes sobre o polipeptídeo expressado. Resíduos glutaminila e asparaginila são freqüentemente pós-translacionalmente deamidados para os resíduos glutamila e aspartila correspondentes. Alternativamente, estes resíduos são deaminados sob condições moderadamente acidíferas. Outras modificações pós-translacionais incluem hidroxilação de prolina e lisina, fosforilação de grupamentos oxidrila de resíduos serila, tirosina ou treonila, metilação dos grupamentos  $\alpha$ -amino de cadeias laterais lisina, arginina, e histidina, vide, por exemplo, T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983). Modificações covalentes incluem, por exemplo, proteínas de fusão compreendendo um polipeptídeo de acordo com a presente invenção, por exemplo, de uma seqüência especificada e variantes de sua seqüência de aminoácidos, tais como imunoadesinas, e fusões de N-terminal às seqüências de sinal heterólogas.

"Homologia" com respeito a um polipeptídeo nativo e seu derivado funcional é definida aqui, neste pedido de patente, como a percentagem de resíduos aminoácido na seqüência candidata que são idênticos aos resíduos de um polipeptídeo nativo correspondente, depois de alinhar as seqüências e introduzir brechas, caso necessário, para obter a máxima percentagem de homologia, e não considerando quaisquer substituições con-

servativas como parte da identidade de seqüência. Nem extensões de N- ou C-terminal nem inserções devem ser consideradas como reduzindo a identidade ou homologia. São de conhecimento geral métodos e programas de computador para o alinhamento.

5 "Aminoácido(s)" se refere(m) a todos os L- $\alpha$ -aminoácidos que ocorrem naturalmente, por exemplo, e inclusive D-aminoácidos. Os aminoácidos são identificados ou pelas designações de única letra ou de três letras de conhecimento geral.

O termo "variante de seqüência de aminoácidos" se refere a mo-  
10 léculas com algumas diferenças em suas seqüências de aminoácidos comparadas com um polipeptídeo de acordo com a presente invenção, por exemplo, de uma seqüência especificada. Variantes de seqüências de aminoácidos de um polipeptídeo de acordo com a presente invenção, por exemplo, de uma seqüência especificada, ainda têm a capacidade de ligar o IL-17  
15 humano ou, por exemplo, neutralizar a produção de IL-6 de fibroblastos dermais humanos induzidos por IL-17. Variantes substitucionais são as que têm no mínimo um resíduo aminoácido removido e um aminoácido diferente inserido o invés dele na mesma posição em um polipeptídeo de acordo com a presente invenção, por exemplo, de uma seqüência especificada. Estas  
20 substituições podem ser únicas, onde somente um aminoácido na molécula foi substituído, ou podem ser múltiplas, onde dois ou mais aminoácidos foram substituídos na mesma molécula. Variantes insercionais são aquelas com um ou mais aminoácidos inseridos imediatamente adjacentes a um aminoácido em uma posição particular em um polipeptídeo de acordo com a presente invenção, por exemplo, de uma seqüência especificada. Imediatamente  
25 adjacente a um aminoácido significa conectado ou ao grupamento funcional  $\alpha$ -carbóxi ou  $\alpha$ -amino do aminoácido. Variantes de eliminação são aqueles com um ou mais aminoácidos em um polipeptídeo de acordo com a presente invenção, por exemplo, de uma seqüência especificada, removidos.  
30 Ordinariamente, variantes de eliminação terão um ou dois aminoácidos eliminados em uma região particular da molécula.

O anticorpo desejado pode ser produzido em uma cultura celular

ou em um animal transgênico. Um animal transgênico adequado pode ser obtido de acordo com métodos-padrão, os quais incluem microinjetar em ovos os primeiro e segundo constructos de DNA colocados sob seqüências controle adequadas transferindo os ovos preparados deste modo para fêmeas pseudo grávidas apropriadas e selecionar um descendente expressando o anticorpo desejado.

Quando as cadeias de anticorpos são produzidas em uma cultura celular, os constructos de DNA devem primeiro ser inseridos ou em um único vetor de expressão ou em dois vetores de expressão separados mas compatíveis, a última possibilidade sendo preferencial.

Por conseguinte, a invenção também proporciona um vetor de expressão capaz de duplicar em uma linhagem celular procariótica ou eucariótica a qual compreende no mínimo um dos constructos de DNA descritos acima.

Cada vetor de expressão contendo um constructo de DNA é em seguida transferido para um organismo hospedeiro adequado.

Quando os constructos de DNA são inseridos separadamente sobre dois vetores de expressão, podem ser transferidos separadamente, isto é, um tipo de vetor por célula, ou co-transferidos, esta última possibilidade sendo preferencial. Um organismo hospedeiro adequado pode ser uma bactéria, uma levedura ou uma linhagem celular de mamífero, esta última sendo preferencial. Mais preferencialmente, a linhagem celular de mamífero é de origem linfóide, por exemplo, um mieloma, hibridoma ou uma célula B imortalizada normal, a qual convenientemente não expressa qualquer cadeia pesada ou leve de anticorpo endógeno.

Para expressão em células de mamíferos é preferencial que a seqüência codificando molécula de ligação de IL-17 seja integrada no DNA da célula hospedeira dentro de um locus o qual permite ou favorece alto nível de expressão da molécula de ligação de IL-17. Células nas quais a seqüência codificando molécula de ligação de IL-17 é integrada em semelhantes loci favoráveis podem ser identificadas e selecionadas com base nos níveis da molécula de ligação de IL-17 a qual expressam. Pode ser usado

qualquer marcador selecionável adequado para preparação de células hospedeiras contendo a seqüência codificando molécula de ligação de IL-17; por exemplo, pode ser usado um gene dhfr/metotrexato ou sistema de seleção equivalente. Sistemas alternativos para expressão das moléculas de ligação de IL-17 da invenção incluem sistemas de amplificação/seleção à base de GS, tais como os descritos na patente européia no. EP 0256055 B, na EP 0323997 B e no pedido de na patente européia 89303964.4.

Para os fins da presente descrição, um anticorpo é "capaz de inibir a ligação de IL-17 como AIN457" se o anticorpo for capaz de inibir a ligação de IL-17 a seu receptor substancialmente na mesma extensão que o anticorpo AIN457, em que "na mesma extensão" tem o significado conforme definido acima.

O anticorpo AIN457 tem afinidade de ligação para IL-17 a qual é maior do que as afinidades previamente reportadas para anticorpos anti-IL-17, em particular, para qualquer anticorpos anti IL-17 humano. Deste modo AIN457 tem uma constante de equilíbrio de dissociação  $K_D$  para ligar a IL-17 de cerca de  $0,188 \pm 0,036$  nM (determinada por BIAcore, por exemplo, conforme descrito no pedido PCT PCT/EP2005/008470). Esta elevada afinidade de ligação torna o anticorpo AIN457 particularmente adequado para aplicações terapêuticas.

Na presente descrição os termos "tratamento" ou "tratar" se referem tanto a tratamento profilático ou preventivo bem como tratamento curativo ou modificador da doença, incluindo tratamento de paciente em risco de contrair a doença ou suspeito de ter contraído a doença bem como pacientes que estão doentes ou foram diagnosticados como sofrendo de uma doença ou condição médica, e inclui supressão de recidiva clínica.

Moléculas de ligação de IL-17 conforme definido acima as quais têm especificidade de ligação para IL-17 humano, em particular, anticorpos os quais são capazes de inibir a ligação de IL-17 a seu receptor; e anticorpos contra IL-17 os quais são capazes de inibir a atividade de 1 nM (= 30 ng/ml) de IL-17 humano em uma concentração de 50 nM, preferencialmente 20 nM, mais preferencialmente 10 nM, mais preferencialmente 5 nM da refe-

rida molécula por 50%, a referida atividade inibitória é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos, são referidas aqui, neste pedido de patente, como Anticorpos da Invenção.

5 Preferencialmente os Anticorpos da Invenção são anticorpos seres humanos, o mais preferencialmente o anticorpo AIN457 ou equivalentes diretos dos mesmos.

Podem ser demonstradas atividades farmacológicas dos Anticorpos da Invenção em métodos de teste padrão, por exemplo, conforme descrito abaixo:

10 *Neutralização de produção, dependente de IL-17, de interleucina-6 por fibroblastos seres humanos primários:* A produção de IL-6 em fibroblastos seres humanos primários (dermais) é dependente de IL-17 (Hwang SY et al., (2004) *Arthritis Res Ther*; 6:R120-128.

Em resumo, fibroblastos dermais humanos são estimulados com  
15 IL-17 recombinante na presença de várias concentrações de Anticorpo da Invenção ou receptor de IL-17 humano com parte Fc. O anticorpo anti-CD25 quimérico Simulect® (basiliximab) é usado como um controle negativo. O sobrenadante é tomado depois de 16 h de estimulação e testado para IL-6 por ELISA. Os Anticorpos da Invenção tipicamente têm IC<sub>50</sub>s para inibição  
20 da produção de IL-6 (na presença de 1 nM de IL-17 humano) de cerca de 50 nM ou menos (por exemplo, a partir de cerca de 0,01 a cerca de 50 nM) quando testados como acima, isto é, a referida atividade inibitória é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos. Preferencialmente, os Anticorpos da Invenção têm uma IC<sub>50</sub> para  
25 inibição da produção de IL-6 conforme definido acima de cerca de 20 nM ou menos, mais preferencialmente de cerca de 10 nM ou menos, mais preferencialmente de cerca de 5 nM ou menos, mais preferencialmente de cerca de 2 nM ou menos, mais preferencialmente de cerca de 1 nM ou menos.

Conforme indicado no teste acima os Anticorpos da Invenção  
30 bloqueiam potentemente os efeitos de IL-17. Por conseguinte, os Anticorpos da Invenção têm utilidade farmacêutica como se segue:

Os Anticorpos da Invenção são úteis para a profilaxia e o trata-

mento de doenças ou condições médicas mediadas por IL-17, por exemplo, inibindo o crescimento de doenças proliferativas malignas sólidas ou hematológicas.

Doenças malignas sólidas podem incluir doenças de tumor maligno onde quer que o tumor (ou a metástase) esteja localizado. Preferencialmente, a doença de tumor maligno é câncer de mama, câncer genitourinário, câncer pulmonar, câncer gastrointestinal, por exemplo, tumor colorretal ou tumor genitourinário, especialmente um câncer de próstata ou um tumor estromal gastrointestinal (GIST), câncer epidermóide, melanoma, câncer de ovário, câncer de pâncreas, neuroblastoma, câncer de cabeça e pescoço tal como por exemplo, câncer de boca ou câncer de laringe, câncer de bexiga, ou em um sentido mais amplo câncer renal, cerebral ou gástrico, um tumor pulmonar, especialmente um tumor pulmonar de células não pequenas.

Doenças malignas hematológicas ("tumores líquidos") incluem, por exemplo, linfoma, leucemia, especialmente os expressando c-kit, KDR, Flt-1 ou Flt-3, mieloma ou malignidades linfóides, mas também cânceres do baço e cânceres dos linfonodos. Exemplos mais particulares de semelhantes cânceres associados com células B, incluindo, por exemplo, linfomas de grau elevado, intermediário e baixo (incluindo linfomas de células B tais como, por exemplo, linfoma de células B de tecido linfóide associado com a mucosa e linfoma não-Hodgkin, micose fungóide, Síndrome de Sezary, linfoma de células do córtex cerebral, linfoma de Burkitt, linfoma linfocítico pequeno, linfoma de zona marginal, linfoma de grande zona difusa, linfoma folicular, e linfoma de Hodgkin e linfomas de células T) e leucemias (incluindo leucemia secundária, leucemia linfocítica crônica, tal como leucemia de células B (linfócitos B CD5+), leucemia mielóide, tal como leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfóide, tal como leucemia linfoblástica aguda e mielodisplasia), mieloma múltipla, tal como malignidade de células plasmáticas, e outros cânceres hematológicos e/ou associados com células B ou com células T. Também são incluídos cânceres de células hematopoiéticas adicionais, incluindo leucócitos polimorfonucleares, tais como basófilos, eosinófilos, neutrófilos e monócitos, células dendríticas, plaquetas,

eritrócitos e células assassinas naturais. As origens de cânceres de células B são como se segue: linfoma de células B da zona marginal se origina em células B da memória na zona marginal, linfoma folicular e linfoma de células B grande difuso se origina em centrócitos na zona clara de centros germi-  
5 nais, mieloma múltiplo se origina em células plasmáticas, leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica pequena se origina em células B1 (CD5+), linfoma de células do córtex cerebral se origina em células B naive na zona do córtex cerebral e linfoma de Burkitt se origina em centroblastos na zona escura de centros germinais.

10 Para estas indicações, a dosagem apropriada, logicamente, variará dependendo, por exemplo, do Anticorpo da Invenção, em particular, a ser empregado, do hospedeiro, do modo de administração e da natureza e da gravidade da condição sendo tratada. No entanto, em uso profilático, resultados satisfatórios são geralmente indicados para serem obtidos em do-  
15 sagens de cerca de 0,05 mg a cerca de 20 mg ou 10 mg por quilograma de peso corporal mais geralmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 5 mg por quilograma de peso corporal. A freqüência de dosagem para usos profiláticos normalmente estará dentro da faixa de cerca de uma vez por semana até  
20 cerca de uma vez a cada 3 meses, mais geralmente na faixa de cerca de uma vez a cada 2 semanas até cerca de uma vez a cada 10 semanas, por exemplo, uma vez a cada 4 a 8 semanas. O Anticorpo da Invenção é convenientemente administrado por via parenteral, por via intravenosa, por exemplo, dentro da veia antecubital ou outra veia periférica, por via intramuscular, ou por via subcutânea. Um tratamento profilático tipicamente compreende  
25 administrar o Anticorpo da Invenção uma vez ao mês a uma vez a cada 2 a 3 meses, ou menos freqüentemente.

Os Anticorpos da Invenção podem ser administrados como o único ingrediente ativo ou em combinação com, por exemplo, como um adjuvante a ou em combinação com, outros fármacos, por exemplo, fármacos  
30 úteis no tratamento, prevenção, melhora e/ou cura de cânceres, por exemplo, para o tratamento ou prevenção das doenças mencionadas acima. Por exemplo, os Anticorpos da Invenção podem ser usados em combinação com

um agente quimioterápico. Agentes quimioterápicos que podem ser administrados com os anticorpos da invenção incluem, mas não estão limitados a, derivados de antibióticos (por exemplo, doxorubicina (adriamicina), bleomicina, daunorrubicina, e dactinomicina); antiestrogênios (por exemplo, tamoxifeno); antimetabólitos (por exemplo, fluorouracila, 5-FU, metotrexato, floxuridina, alfa-2b interferon, ácido glutâmico, plicamicina, mercaptopurina, e 6-tioguanina); agentes citotóxicos (por exemplo, carmustina, BCNU, lomustina, CCNU, citosina arabinosídeo, ciclofosfamida, estramustina, hidroxiuréia, procarbazina, mitomicina, bussulfam, cis-platina, e sulfato de vincristina); hormônios (por exemplo, medroxiprogesterona, sódio fosfato de estramustina, etinil estradiol, estradiol, acetato de megestrol, metiltestosterona, difosfato de dietilestilbestrol, clorotrianiseno, e testolactona); derivados de mostarda de nitrogênio (por exemplo, mefalen, clorambucila, mecloretamina (mostarda de nitrogênio) e tiotepa); esteróides e combinações (por exemplo, fosfato de sódio de betametasona); e outros (por exemplo, dicarbazina, asparaginase, mitotano, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, etoposídeo, Topotecan, 5-Fluorouracila, paclitaxel (Taxol), Cisplatina, Citarabina, e IFN-gama, irinotecan (Camptosar, CPT- 11), análogos de irinotecan, gencitabina (GEMZAR®), e oxaliplatina, ifosamida, e compostos de nitosouréia).

Em modalidades específicas, anticorpos da presente invenção podem ser administrados em combinação com um ou mais quimioterápicos ou outros agentes terapêuticos úteis no tratamento, prevenção, melhora e/ou cura de cânceres incluindo, mas não limitados a, um ou mais agentes da TABELA 1

**TABELA 1:**

81C6 (anticorpo monoclonal antitenascina), 2- clorodesoxiadenosina, A007 (4-4'-diidroxibenzofenona-2,4- dinitrofenilcidrazona), Abarelix® (Abarelix-Depot-M®, PPI-149, R-3827); Abiraterone acetate® (CB-7598, CB-7630), ABT-627 (ET-1 inibidor), ABX- EGF (anti-EGFr MAb), Acetildinalina (CI-994, GOE-5549, GOR-5549, PD- 130636), AG-2034 (AG-2024, AG-2032, GARFT [glicinamida ribonucleosídeo transformilase] inibidor), Alanosina, Aldesleucina (IL-2, Proleukin®), Alemtuumab® (Campath®), Alitretinoína (Panreting,

LGN-1057), Alopurinol (Aloprim<sup>®</sup>, Zylprim<sup>®</sup>), Altretamina (Hexalen<sup>®</sup>, hexa-  
 metilmelamina, Hexastat<sup>®</sup>), Amifostina (Ethyol<sup>®</sup>), Aminocamptotecina (9-AC,  
 9- Aminocamptotecina, NSC 603071), Aminoglutetimida (Cytadren<sup>®</sup>), Ácido  
 aminolevulínico (Levulan<sup>®</sup>, Kerastick<sup>®</sup>), Aminopterina, Ansacrina, Anastrozol  
 5 (Arimidex<sup>®</sup>), Angiostatina, Anamicina (AR-522, anamicina LF, Aronex<sup>®</sup>), Te-  
 rapia antiidiotipo (BsAb), Anti-CD19/CD3 MAb (anti-CD19/CD3 scFv, anti-  
 NHL MAb), APC-8015 (Provenge<sup>®</sup>, Terapia de células dendríticas), Aplidina  
 (Aplidin<sup>®</sup>, Aplidina<sup>®</sup>), Arabinosilguanina (Ara-G, GW506U78, Nelzarabine<sup>®</sup>,  
 Composto 506U78), Trióxido arsênico (Trisenox<sup>®</sup>, ATO, Atrivex<sup>®</sup>), Avorelin<sup>®</sup>  
 10 (Meterelin<sup>®</sup>, MF-6001, EP-23904), B43-Genisteína (conjugado anti- CD19  
 Ab/genisteína), B43-PAP (conjugado anti-CD19 Ab/proteína antiviral de erva-  
 dos-cancros), conjugados de B7 anticorpo, BAY 43-9006 (inibidor Raf quina-  
 se), BBR 3464, Betatine (Beta-LT), Avastin<sup>®</sup> (Bevacizumab, Anticorpo mono-  
 clonal anti-VEGF, rhuMAb-VEGF), Sutent<sup>®</sup> (malato de sunitinib), Nexavar<sup>®</sup>  
 15 (tosilato de sorafenib), RAD001 (everolimus), Bexarotene (Targretin<sup>®</sup>,  
 LGD1069), BIBH- 1 (Anti-FAP MAb), BIBX-1382, Biclutamide (Casodex<sup>®</sup>),  
 Biricodar dicitrato (Incel<sup>®</sup>, Inibidor Incel MDR), Bleomicina (Blenoxane<sup>®</sup>),  
 BLP-25 (peptídeo MUC-1), antagonistas BLYS, BMS-214662 (BMS-192331,  
 BMS-193269, BMS- 206635), BNP-1350 (BNPI-1100, Carenitecinas), Com-  
 20 posto de Protoporfirina Boronada (PDIT, Imunoterapia fotodinâmica), Brioest-  
 tatina-1 (Bryostatín<sup>®</sup>, BMY-45618, NSC-339555), Budesonide (Rhinocort<sup>®</sup>),  
 Bussulfam (Busulfex<sup>®</sup>, Myleran<sup>®</sup>), C225 (IMC-225, EGFR inibidor, Anti-EGFr  
 MAb, Erbitux<sup>®</sup> (Cetuximab), C242-DM1 (huC242-DM1), Cabergolina (Dosti-  
 nex<sup>®</sup>), Capecitabina (Xeloda<sup>®</sup>, Doxifluridine<sup>®</sup>, 5-FU oral), Carbendazin<sup>®</sup> (FB-  
 25 642), Carboplatina (Paraplatin<sup>®</sup>, CBDCA), Carboxiamidotriazol (NSC 609974,  
 CAI, L-651582), Carmustine (DTI-015, BCNU, BiCNU, Gliadel Wafer<sup>®</sup>), tera-  
 pia de gene CC49-zeta, CEA-cide<sup>®</sup>) (Labetuzumab<sup>®</sup>, Anticorpo monoclonal  
 anti-CEA, hMN-14), CeaVac<sup>®</sup> (MAb 3H1), Celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>), CEP-701  
 (KT-5555), Cereport<sup>®</sup> (Lobradimil<sup>®</sup>, RMP-7), Clorambucil (Leukeran<sup>®</sup>), CHML  
 30 (Lipídeos Moleculares Heterogêneos Citotrópicos), Colecaliferol, CI-1033  
 (Pan-erbB RTK inibidor), Cilengitide (EMD-121974, antagonista integrina  
 alfavbeta3), Cisplatina (Platinol<sup>®</sup>, CDDP), gel de Cisplatina-epinefrina (Intra-

Dose<sup>®</sup>, FocaCist<sup>®</sup>, Cisplatina-lipossômica (SPI-077), ácido 9-cis retinóico (9-cRA), Cladribine (2-CdA, Leustatin<sup>®</sup>), Clofarabine (cloro-flúor-araA), Cloridreto de clonadina (Duraclon<sup>®</sup>), CMB-401 (Anti-PEM MAb/caliqueamicina), CMT-3 (COL-3, Metastat<sup>®</sup>), Cordicepin, Cotara<sup>®</sup> (chTNT-1/B, [131I] -chTNT-1/B), CN-706, CP-358774 (Tarceva<sup>®</sup>, OSI-774, inibidor EGFR), CP- 609754, CP IL-4-toxina (toxina de fusão de IL-4), CS-682, CT-2584 (Apra<sup>®</sup>, CT- 2583, CT-2586, CT-3536), CTP-37 (Avicine<sup>®</sup>, vacina hCG bloqueadora), Ciclofosfamida (Cytosan<sup>®</sup>, Neosar<sup>®</sup>, CTX), Citarabina (Cytosar-U<sup>®</sup>, ara-C, arabinosídeo citosina, DepoCyt<sup>®</sup>, D-limoneno, DAB389-EGF (toxina de fusão EGF), Dacarbazine (DTIC), Daclizumab<sup>®</sup> (Zenapax<sup>®</sup>), Dactinomicina (Cosmegen<sup>®</sup>), Daunomicina (Daunorubicin<sup>®</sup>, Cerubidine<sup>®</sup>, Daunorubicina (DaunoXome<sup>®</sup>, Daunorubicin<sup>®</sup>, Cerubidine<sup>®</sup>), DeaVac<sup>®</sup> (vacina CEA antiidiotipo), Decitabine (5-aza-2'-deoxiiditidina), Declopramida (Oxi-104), Denileukin diftitox (Ontak<sup>®</sup>), Depsipeptídeo (FR901228, FK228), Dexametasona (Decadron<sup>®</sup>), Dexrazoxane (Zinecard<sup>®</sup>), Dietilnorspermine (DENSPM), Dietilestilbestrol (DES), Diiidro-5-azacitidina, Docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>, Taxane<sup>®</sup>), Mesilato de dolasetron (Anzemet<sup>®</sup>), Dolastatin-10 (DOLA-10, NSC- 376128), Doxorubicina (Adriamycin<sup>®</sup>, Doxil<sup>®</sup>, Rubex<sup>®</sup>), DPPE, DX-8951f (DX- 8951), Edatrexato, Vacina EGF-P64k, Elliott's B Solution<sup>®</sup>, EMD-121974, Endostatin, Eniluracil (776c85), EO9 (EO1, EO4, EO68, EO70, EO72), Epirubicin (Ellence<sup>®</sup>, EPI, 4' epi-doxorubicina), Epratuzumab<sup>®</sup> (Lymphocide<sup>®</sup>, anti-CD22 humanizado, HAT), Eritropoietina (EPO<sup>®</sup>, Epogen<sup>®</sup>, Procrit<sup>®</sup>), Estramustine (Emcyt<sup>®</sup>), Etanidazol (Radinyl<sup>®</sup>), Fosfato de etoposídeo (Etopophos<sup>®</sup>), Etoposídeo (VP-16, Vepesid<sup>®</sup>), Exemestane (Aromasin<sup>®</sup>, Nikidess<sup>®</sup>), Mesilato de exetecan (DX-8951, DX-8951f), Exisulind (SAAND, Aptosyn<sup>®</sup>, cGMP-PDE2 e 5 inibidor), F19 (Anticorpo monoclonal anti-FAP, MAb anti-FAP iodado), Fadrozol (Afe-  
 ma<sup>®</sup>, Cloridreto de fadrozol, Arensin<sup>®</sup>), Fenretinide<sup>®</sup> (4HPR), Citrato de fentanil (Actiq<sup>®</sup>), Filgrastim (Neupogen<sup>®</sup>, G-CSF), FK-317 (FR-157471, FR-70496), Flavopiridol (HMR-1275), Fly3/flk2 ligante (Mobista<sup>®</sup>), Fluasterone, Fludarabine (Fludara<sup>®</sup>, FAMP), Fludeoxiglucose (F-18<sup>®</sup>), Fluorouracila (5-FU, Adrucil<sup>®</sup>, Fluoroplex<sup>®</sup>, Efudex<sup>®</sup>), Flutamide (Eulexin<sup>®</sup>), FMdC (KW-2331, MDL-101731), Formestane (Lentaron<sup>®</sup>), Fotemustine (Nuphoran<sup>®</sup>, Mustopho-

ran<sup>®</sup>), FUDR (Floxuridine<sup>®</sup>), Fulvestrant (Faslodex<sup>®</sup>), G3139 (Genasense<sup>®</sup>,  
 GentaAnticode<sup>®</sup>, Bcl-2 anti-sentido), Gadolínio texafirina (Motexafina gadolí-  
 nio, Gd-Tex<sup>®</sup>, Xcytrin<sup>®</sup>), Cloridreto de galarubicin (DA-125), GBC-590, Gas-  
 trimmune<sup>®</sup> (imunogênio antigastrina-17, anti-g17), Gencitabina (Gemto<sup>®</sup>,  
 5 Gemzar<sup>®</sup>), Gentuzumab-ozogamicina (Mylotarg<sup>®</sup>), GL331, Globo H hexassa-  
 carídeo (Globo H- KLH<sup>®</sup>), Glufosfamidég (mostarda de  $\beta$ -D-glucosil-  
 isofosfamida, D19575, INN), Acetato de goserelina (Zoladex<sup>®</sup>), Granisetron  
 (Kytril<sup>®</sup>), GVAX (terapia genética GM-CSF), vacina Her-2/Neu, Herceptin<sup>®</sup>  
 (Trastuzumab<sup>®</sup>, Anticorpo monoclonal anti-HER-2, Anti-EGFR-2 MAb),  
 10 HSPPC-96 (vacina contra câncer HSP, complexo proteína-peptídeo de cho-  
 que térmico gp96), Hu1D10 (anti-HLA-DR MAb, SMART 1D10), HumaLYM  
 (MAb anti-CD20), Hidrocortisona, Hidroxiuréia (Hydrea<sup>®</sup>), Hypericin<sup>®</sup> (VI-  
 tRxyn<sup>®</sup>), I-131 Lipidiol<sup>®</sup>, Ibritumomab<sup>®</sup> tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>), Idarubicina (Idamy-  
 cin<sup>®</sup>, DMDR, IDA), Ifosfamida (IFEX<sup>®</sup>), Mesilato de Imatinib (STI-571, Imati-  
 15 nib<sup>®</sup>, Glivec<sup>®</sup>, Gleevec<sup>®</sup>, inibidor de Ab1 tirosina quinase), INGN-101 (terapia  
 de gene p53 /retrovírus), INGN-201 (terapia de gene p53/adenovírus), alfa-  
 Interferon (Alfaferone<sup>®</sup>, Alpha-IF<sup>®</sup>), alfa 2a Interferon (Intron A<sup>®</sup>), gama-  
 Interferon (Gama-interferon, Gamma 100<sup>®</sup>, Gamma-IF), Interleucina-2 (Pro-  
 leiukinR<sup>®</sup>), Intoplicina (RP 60475), Irinotecan (Camptosar<sup>®</sup>, CPT-11, Topote-  
 20 cin<sup>®</sup>, CaptoCPT-1), Irofulven (MGI-114, Irofulvan, análogo de Acilfulvene),  
 ISIS-2053 (PKC- alfa-anti-sentido), ISIS-2503 (Ras anti-sentido), ISIS-3521  
 (PKC-alfa-anti-sentido), ISIS-5132 (K-ras/raf anti-sentido), Isotretinoína (13-  
 CRA, ácido 13-cis retinóico, Accutane<sup>®</sup>), Cetoconazol (Nizoral<sup>®</sup>), KRN-8602  
 (MX, MY-5, NSC-619003, MX-2), L-778123 (Ras inibidores), L-asparaginase  
 25 (Elspar<sup>®</sup>, Crastinin<sup>®</sup>, Asparaginase medac<sup>®</sup>, Kidrolase<sup>®</sup>), Leflunomide (SU-  
 101, SU- 0200), Letrozol (Femara<sup>®</sup>), Leucovorin (Leucovorin<sup>®</sup>, Wellcovorin<sup>®</sup>),  
 Acetato de Leuprolida (Viadur<sup>®</sup>, Lupron<sup>®</sup>, Leuprogel<sup>®</sup>, Eligard<sup>®</sup>), Leuvectin<sup>®</sup>  
 (citofectin+gene IL-2, terapia de gene IL-2), Levamisol (Ergamisol<sup>®</sup>), Liarozol  
 (Liazal, Liazol, R-75251, R-85246, Ro-85264), Lmb-2 imunotoxina (imunoto-  
 30 xina recombinante anti-CD25, anti-Tac(Fv)-PE38), Lometrexol (T-64, T-  
 904064), Lomustine (CCNU<sup>®</sup>, CeeNU<sup>®</sup>), LY-335979, Lym-1 (131-I LYM-1),  
 Vacina contra linfoma (Genitope), vacina Manan-MUC1, Marimastat<sup>®</sup> (inibi-

dor BB-2516, TA-2516, MMP), MDX-447 (MDX-220, BAB-447, EMD-82633, H-447, anti-EGFr/FcGammaR1r), Mecloretamina (Nitrogen Mustard, HN2, Mustargen<sup>®</sup>), Acetato de megestrol (Megace<sup>®</sup>, Pallace<sup>®</sup>), Melfalan (L-PAM, Alkeran<sup>®</sup>, Mostarda de fenilalanina), Mercaptopurina (6-mercaptopurina, 6-MP), Mesna (Mesnex<sup>®</sup>), Methotrexate<sup>®</sup> (MTX, Mexate<sup>®</sup>, Folex<sup>®</sup>), Metoxsalen (Uvadex<sup>®</sup>), 2-Metoxiestradiol (2-ME, 2-ME2), Metilprednisolona (Solumedrol<sup>®</sup>), Metiltestosterona (Android-10<sup>®</sup>, Testred<sup>®</sup>, Virilon<sup>®</sup>), MGV, Mitomicina C (Mitomycin<sup>®</sup>, Mutamycin<sup>®</sup>, Mito Extra<sup>®</sup>), Mitoxantrone (Novantrone<sup>®</sup>, DHAD), Mitumomab<sup>®</sup> (BEC-2, EMD-60205), Isetionato de Mivobulina (CI-980), MN-14 (Imunoradioterapia anti-CEA, 131I-MN-14, 188Re-MN-14), Moxetaxina Lutécio (Lutrin<sup>®</sup>, Optrin<sup>®</sup>, Lu-Tex<sup>®</sup>, lutécio texafirina, Lucyn<sup>®</sup>, Antrin<sup>®</sup>), MPV-2213ad (Finrozole<sup>®</sup>), MS-209, vacina Muc-1, NaPro Paclitaxel, Nelarabine (Composto 506, U78), Neovostat<sup>®</sup> (AE-941, inibidor MMP), compostos Neugene compounds (Oncomyc-NG, Resten- NG, myc anti-sentido), Nilutamida (Nilandron<sup>®</sup>), NovoMAb-G2 scFv (NovoMAb-G2 IgM), O6-benzilguanina (BG, Procept<sup>®</sup>), Acetato de octreotida (Sandostatin LAR<sup>®</sup> Depot), Odansetron (Zofran<sup>®</sup>), Onconase (Ranpirnase<sup>®</sup>), OncoVAX-CL, OncoVAX-CL Jenner (vacina GA-733-2), OncoVAX-P (OncoVAX-PrPSA), Onyx-015 (terapia de gene p53), Oprelvekin (Neumage<sup>®</sup>), Orzel (Tegafur+Uracil+ Leucovorin), Oxaliplatin (Eloxatine<sup>®</sup>, Eloxatin<sup>®</sup>), Pacis<sup>®</sup> (BCG, live), Paclitaxel (Paxene<sup>®</sup>, Taxol<sup>®</sup>), Paclitaxel-DHA (Taxoprexin<sup>®</sup>), Pamidronato (Aredia<sup>®</sup>), PC SPES, Pegademase (Adagen<sup>®</sup>, Pegademase bovina), Pegaspargase<sup>®</sup> (Oncospar<sup>®</sup>), Peldesine (BCX-34, PNP inibidor), Pemetrexed dissódio (Alimta<sup>®</sup>, MTA, antifolato *multialvejado*, LY 231514), Pentostatin (Nipent<sup>®</sup>, 2-desoxicoformicina), Perfosfamida (4-hidroperoxiciclofosfamida, 4-HC), Álcool perílico (álcool de perila, álcool perílico, perilol, NSC-641066), Fenilbutirato, Pirarubicin (THP), Pivaloiloximetila butirato (AN-9, Pivanex<sup>®</sup>), Sódio porfímero (Photofrin<sup>®</sup>), Prednisona, Prinomastat<sup>®</sup> (AG-3340, inibidor MMP), Procarbazina (Matulane<sup>®</sup>), PROSTVAC, Vacina contra Câncer de Mama do Centro Médico de Portland Providence, PS-341 (LDP- 341, inibidor de proteassoma 26S), PSMA MAb (Anticorpo monoclonal contra Antígeno de Membrana Específico para Próstata), Pirazoloacridina (NSC-366140, PD-115934), Quini-

na, R115777 (Zarnestra<sup>®</sup>), Cloridreto de raloxifeno (Evista<sup>®</sup>, Cloridreto de ceoxifeno), Raltitrexed (Tomudex<sup>®</sup>, ZD-1694), Rebecamicina, Ácido retinóico, R-flurbiprofen (Flurizan, E-7869, MPC-7869), RFS-2000 (9-nitrocampotecan, 9-NC, rubitecan<sup>®</sup>), Rituximab<sup>®</sup> (Rituxan<sup>®</sup>, MAb anti-CD20), RSR-13 (GSJ-61), Satraplatin (BMS-182751, JM-216), SCH-6636, SCH-66336, Sizofilan<sup>®</sup> (SPG, Sizofiran<sup>®</sup>, Schizophyllan<sup>®</sup>, Sonifilan<sup>®</sup>), SKI-2053R (NSC-D644591), Sobuzoxano (MST-16, Perazolin<sup>®</sup>), Squalamina (MSI-1256F), SR-49059 (inibidor de receptor de vasopressina, V1a), Estreptozocina (Zanosar<sup>®</sup>), SU5416 (Semaxanib<sup>®</sup>, inibidor VEGF), SU6668 (PDGF-TK inibidor), T-67 (T-138067, T-607), Talco (Sclerosol<sup>®</sup>), Tamoxifen (Nolvadex<sup>®</sup>), Taurolidina (Taurolin<sup>®</sup>), Temozolamida (Temodar<sup>®</sup>, NSC 362856), Teniposídeo (VM-26, Vumon<sup>®</sup>), TER-286, Testosterona (Andro<sup>®</sup>, Androderm<sup>®</sup>, Testoderm TTS<sup>®</sup>, Testoderm<sup>®</sup>, DepoTestosterone<sup>®</sup>, AndroGel<sup>®</sup>, depoAndro<sup>®</sup>), Tf-CRM107 (Transferrina-CRM-107), Talidomida, Theratope, Tioguanina (6-tioguanina, 6-TG), Thiotepa (trietilenotiofosfaoramida, Thioplex<sup>®</sup>), alfa-Timosina I (Zadaxin<sup>®</sup>, Thymalfasin<sup>®</sup>), Tiazofurina (Tiazole<sup>®</sup>), Tirapazamina (SR-259075, SR-4233, Tirazone<sup>®</sup>, Win-59075), TNP-470 (AGM-1470, Fumagillin), Tocladesine (8-C1-cAMP), Topotecan (Hycamtin<sup>®</sup>, SK&F-104864, NSC-609699, Evotopin<sup>®</sup>), Toremifene (Estrinex<sup>®</sup>, Fareston<sup>®</sup>), Tositumomab<sup>®</sup> (Bexxar<sup>®</sup>), Tretinoína (Retin-A<sup>®</sup>, Atragen<sup>®</sup>, ATRA, Vesanoid<sup>®</sup>), TriAb<sup>®</sup> (estimulador imune de anticorpo antiidiotipo), Trilostane (Modrefen<sup>®</sup>), Pamoato de triptorelina (Trelstar Depot<sup>®</sup>, Decapeptyl<sup>®</sup>), Trimetrexato (Neutrexin<sup>®</sup>), Troxacitabina (BCH-204, BCH-4556, Troxatyl<sup>®</sup>), TS-1, UCN-01 (7-hidroxistaurosporina), Valrubicina (Valstar<sup>®</sup>), Valspodar (PSC 833), Vapreotide<sup>®</sup> (BMY-41606), Vaxid (vacina de DNA de linfoma de células B), Vinblastina (Velban<sup>®</sup>, VLB), Vincristina (Oncovin<sup>®</sup>, Onco TCS<sup>®</sup>, VCR, Leurocristine<sup>®</sup>), Vindesina (Eldisine<sup>®</sup>, Fildesin<sup>®</sup>), Vinflunina (Javlor<sup>®</sup>, inibidor de polimerização de tubulina), Vinorelbina (Navelbine<sup>®</sup>), Vitaxin<sup>®</sup> (LM-609, antagonista MAb integrina alfavbeta3), WF10 (regulador de macrófagos), WHI-P131, Vacina WT1, XR-5000 (DACA), XR-9576 (XR-9351, P-glicoproteína/MDR inibidor), ZD-9331, ZD-1839 (IRESSA<sup>®</sup>), e Zoledronato (Zometa<sup>®</sup>).

Parceiros de combinação preferenciais incluem Erbitux<sup>®</sup> (Cetu-

ximab), Avastin<sup>®</sup> (Bevacizumab), Nexavar<sup>®</sup> (tosilato de sorafenib), Sutent<sup>®</sup> (malato de sunitinib), Tarceva<sup>®</sup> (erlotinib), RAD001 (everolimus), Docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>), Cisplatina, Capecitabina (Xeloda<sup>®</sup>, Doxifluridine<sup>®</sup>, 5-FU oral).

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona composição farmacêutica compreendendo um Anticorpo da Invenção, em particular, AIN457, como ingredientes ativos e no mínimo um agente anticancerígeno da TABELA 1, na qual os ingredientes ativos estão presentes em cada caso em forma livre ou sob a forma de um sal farmaceuticamente aceitável e opcionalmente no mínimo um veículo farmaceuticamente aceitável; para uso simultâneo, separado ou seqüencial. 1 Em uma modalidade preferencial, o Anticorpo da Invenção, em particular, AIN457, e o no mínimo um agente anticancerígeno adicional da TABELA 1 são compreendidos em uma única formulação farmacêutica. A combinação referida, de acordo com a presente invenção, é particularmente útil para o tratamento de uma doença proliferativa, tal como câncer e, em particular, de doenças malignas sólidas ou doenças malignas hematológicas.

De acordo com o precedente a presente invenção proporciona em um aspecto ainda adicional:

Um método conforme definido acima compreendendo co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma molécula de ligação de IL-17, por exemplo, um Anticorpo da Invenção, e no mínimo uma segunda substância de fármaco, a referida segunda substância de fármaco sendo um fármaco imunossupressor/imunomodulador, quimioterápico antiinflamatório ou antiinfecioso, por exemplo, conforme indicado acima.

Ou, uma combinação terapêutica, por exemplo, um kit, consistindo em uma quantidade terapeuticamente eficaz de a) uma molécula de ligação de IL-17, por exemplo, um Anticorpo da Invenção, e b) no mínimo uma segunda substância selecionada entre um fármaco imunossupressor/imunomodulador, quimioterápico antiinflamatório ou antiinfecioso, por exemplo, conforme indicado acima. O kit pode compreender instruções para sua administração.

Onde os Anticorpos da Invenção são administrados em combinação com outra terapia imunossupressora/imunomoduladora, quimioterápica antiinflamatória ou anti-infecciosa, as dosagens do composto da combinação co-administrado logicamente variarão dependendo do tipo de fármaco empregado, por exemplo, onde é um DMARD, anti-TNF, IL-1 bloqueador ou outros, do fármaco específico empregado, da condição sendo tratada e assim por diante.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser fabricadas na maneira convencional. Uma composição de acordo com a invenção é preferencialmente proporcionada em forma liofilizada. Para administração imediata é dissolvida em um veículo aquoso adequado, por exemplo água estéril para injeção ou salina fisiológica tamponada estéril. É considerado desejável compor uma solução de maior volume para administração por infusão ao invés de como uma injeção de bolo, é vantajoso incorporar albumina sérica humana ou o sangue heparinizado do próprio paciente na salina na ocasião da formulação. Alternativamente, a formulação é administrada por via subcutânea. A presença de um excesso de semelhante proteína fisiologicamente inerte previne perda de anticorpo por adsorção sobre as paredes do recipiente e tubagem usados com a solução para infusão. Se for usada albumina, uma concentração adequada é de 0,5 a 4,5% em peso da solução de salina. Outras formulações compreendem formulação líquida ou liofilizada.

A invenção é adicionalmente descrita a título de ilustração nos seguintes Exemplos.

## 25 EXEMPLOS

### Exemplo 1

O anticorpo AIN457 é gerado e demonstrado que liga com afinidade muito elevada a IL-17 humano recombinante (hull-17); a KD é de  $0,188 \pm 0,036$  nM (BIAcore) e neutraliza a produção de IL-6 humano induzida por hull-17 em fibroblasto dermal humano; IC50 é de  $2,1 \pm 0,1$  nM em uma concentração de 1,87 nM de hull-17 conforme descrito no pedido de patente PCT PCT/EP2005/008470.

Exemplo 2:Tabela 2: Seqüência de nucleotídeos e aminoácidos da cadeia leve

A seqüência de aminoácidos codificando para o domínio variável está em negrito e sublinhada. Os iniciadores de oligonucleotídeos usados para clonagem são indicados (sublinhados).

5  
**MV417** ACCATGGAAACCCCAGCGGAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACC  
 1 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60  
 TGGTACCTTTGGGGTCGCCTCGAAGAGAAGGAGGACGATGAGACCGAGGGTCTATGGTGG  
 10 T M E T P A E L L F L L L L W L P D T T -  
**MV419** GGAGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCC  
 61 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120  
 CCTCTTTAACACAACACTGCGTCAGAGGTCCGTGGGACAGAAACAGAGGTCCCCTTTCTCGG  
 15 G E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A -  
 ACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAG  
 121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180  
 20 TGGGAGAGGACGTCCCGGTGAGTCTCACAAATCGTCGTCGATGAATCGGACCATGGTCGTC  
 T L S C R A S Q S V S S S Y L A W Y Q Q -  
 AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATC  
 25 181 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240  
 TTTGGACCGGTCCGAGGGTCCGAGGAGTAGATACCACGTAGGTGCTCCCGGTGACCGTAG  
 K P G Q A P R L L I Y G A S S R A T G I -  
 30 CCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG  
 241 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300  
 GGTCTGTCCAAGTCACCGTCACCCAGACCCTGTCTGAAGTGAGAGTGGTAGTCGTCTGAC

P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L -

5  
301 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360  
GAGCCTGAAGATTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGTGCACCTTC  
CTCGGACTTCTAAAACGTCACATAATGACAGTCGTCATACCATCGAGTGGAGCGTGAAG

E P E D F A V Y Y C Q Q Y G S S P C T F -

10  
361 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420  
GGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGAACGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC  
CCGGTCCCTGTGCTGACCTCTAATTTGCTTGACACCGACGTGGTAGACAGAAGTAGAAG

G Q G T R L E I K R T V A A P S V F I F -

15  
421 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480  
CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC  
GGCGGTAGACTACTCGTCAACTTTAGACCTTGACGGAGACAACACACGGACGACTTATTG

20  
P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N -

481 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540  
TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC  
AAGATAGGGTCTCTCCGGTTTCATGTCACCTTCCACCTATTGCGGGAGGTTAGCCCATG

25  
F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N -

541 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600  
TCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC  
AGGGTCCCTCTCACAGTGTCTCGTCCTGTCGTTCCGTGTCGTGGATGTCGGAGTCTCGTGG

30  
S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T -

CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT  
 601 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660  
 GACTGCGACTCGTTTCGTCTGATGCTCTTTGTGTTTCAGATGCGGACGCTTCAGTGGGTA

5 L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H -

CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG  
 661 -----+-----+-----+-----+-----+ 711  
 #223 **GTCCCGGACTCGAGCGGGCAGTGTTCCTCGAAGTTGTCCCCTCTCACAATC**

10 Q G L S S P V T K S F N R G E C \* -

**Tabela 3: Seqüência de nucleotídeos e aminoácidos da cadeia pesada**  
 A seqüência de amináácidos codificando para o domínio variável  
 está em negrito e sublinhada. São indicados os iniciadores de oligonucleotí-  
 15 deis usados para clonagem e seqüenciamento.

**MV416** **ACCATGGAATTGGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTGCTATTTTAGAAGGTGTCCACTGT**  
 1 -----+-----+-----+-----+-----+ 60  
 TGGTACCTTAACCCCGACTCGACCCAAAAGGAACAACGATAAAATCTTCCACAGGTGACA

20 T M E L G L S W V F L V A I L E G V H C -

**MV418** **GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC**  
 61 -----+-----+-----+-----+-----+ 120  
 CTCCACGTCAACCACCTCAGACCCCTCCGAACCAGGTCCGACCCCCAGGGACTCTGAG

25 **E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L** -

TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAACTATTGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCT  
 121 -----+-----+-----+-----+-----+ 180  
 AGGACACGTCCGAGACCTAAGTGAAATCATTGATAACCTACTTGACCCAGGCGGTCCGA

30 **S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A** -

CCAGGGAAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCGCATAAACCAAGATGGAAGTGAGAAATACTAT  
181 -----+-----+-----+-----+-----+ 240

5

GGTCCCTTTCCCGACCTCACCCACCGCGGTATTTGGTTCTACCTTCACTCTTTATGATA

P G K G L E W V A A I N Q D G S E K Y Y -

GTGGGCTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT

241 -----+-----+-----+-----+-----+ 300

10

CACCCGAGACACTTCCCGGCTAAGTGGTAGAGGTCTCTGTTGCGGTTCTTGAGTGACATA

V G S V K G R F T I S R D N A K N S L Y -

MV432 CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGTGAGGGACTAT

15

301 -----+-----+-----+-----+-----+ 360

GACGTTTACTTGTCCGACTCTCAGCTCCTGTGCCGACACATAATGACACACTCCCTGATA

L Q M N S L R V E D T A V Y Y C V R D Y -

TACGATATTTTGACCGATTATTACATCCACTATTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGC

20

361 -----+-----+-----+-----+-----+ 420

ATGCTATAAACTGGCTAATAATGTAGGTGATAACCATGAAGCTAGAGACCCCGGCACCG

Y D I L T D Y Y I H Y W Y F D L W R G -

MV433 ACCCTGGTCACTGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC

25

421 -----+-----+-----+-----+-----+ 480

MV434 TGGGACCAGTGACAGAGGAGTCGGAGGTGGTTCCCGGTTAGCCAGAAAGGGGACCGTGGG

T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P -

30

TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC

481 -----+-----+-----+-----+-----+ 540

AGGAGGTTCTCGTGGAGACCCCGTGTGCCCGGACCCGACCGACCAGTTCCTGATGAAG

S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F -

5 541 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600  
 CCCGAACCGGTGACGGTGTTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC

GGGCTTGGCCACTGCCACAGCACCTTGAGTCCGCGGGACTGGTCGCCGCACGTGTGGAAG

P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F -

10 601 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660  
 CCGGCTGTCCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC

GGCCGACAGGATGTCAGGAGTCCTGAGATGAGGGAGTCGTGCACTGACCACTGGCACGGGAGG

P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S -

15 661 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 720  
 AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG

**MV435** TCGTGAACCCGTGGGTCTGGATGTAGACGTTGCACTTAGTGTTCGGGTCGTTGTGGTTC

20 S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K -

GTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCA

721 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 780

**#265** CACCTGTTCTCTCAACTCGGGTTTAGAACACTGTTTTGAGTGTGTACGGGTGGCACGGGT

25 V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P -

TAA

781 --- 783

30 ATT

\*

Tabela 4: (Seqüências de aminoácidos das alças de CDR):

Cadeia leve		
L-CDR1	Definição de Kabat	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A
	Definição de Chothia/ raios X	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A
L-CDR2	Definição de Kabat	G-A-S-S-R-A-T
	Definição de Chothia/ raios X	G-A-S-S-R-A-T
L-CDR3	Definição de Kabat	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T
	Definição de Chothia/ raios X	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T
Cadeia pesada		
H-CDR1	Definição de Kabat	N-Y-W-M-N
	Definição de Chothia/ raios X	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N
H-CDR2	Definição de Kabat	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G
	Definição de Chothia/ raios X	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y
H-CDR3	Definição de Kabat	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L
	Definição de Chothia/ raios X	C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G

Exemplo 3

Teste de proliferação celular (MTS ou incorporação de [<sup>3</sup>H]timidina): a proliferação celular é monitorada com, por exemplo, o teste de proliferação celular CellTiter 96 AQUEOUS One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Reino Unido). Em experimentos preliminares culturas de linhagens celulares diferentes, por exemplo, são estabelecidas 5 linhagens celulares diferentes (1x10<sup>5</sup> células/mL em frascos de cultura de tecido) na presença ou ausência de AIN457. a proliferação é avaliada sobre alíquotas tomadas diariamente dos dias 1 a 4 de modo a estabelecer o momento mais representativo. Experimentos em replicata são depois disso determinados laminando as células diretamente em lâminas de 96 cavidades e corando com MTS. Um mínimo de 95% de viabilidade conforme avaliado por coloração azul Trypan blue é necessária para o início de qualquer experimento. Para cada linhagem celular 50 µl de uma suspensão celular em um meio de cultura adequado são semeadas a 1x10<sup>5</sup> células/mL dentro de cavidades de

fundo liso ( $1 \times 10^4$  células/cavidade), às quais são adicionados 50  $\mu$ l de meio de cultura ou uma 2x molécula de ligação de IL-17, por exemplo, AIN457, em um meio de cultura adequado. Todas as amostras são laminadas em quadruplicata. A lâmina é incubada em uma atmosfera umidificada, de 5% de CO<sub>2</sub>. No dia 3, 20  $\mu$ l de reagente MTS são adicionados a cada cavidade, e a lâmina é reincubada por um adicional de 3 a 4 horas para desenvolvimento de coloração. Ao final deste período, as lâminas são gentilmente agitadas e a absorvência a 490 nm é registrada em uma leitora de microlâminas automática (MRX, Dynatech, Billingshurst, Reino Unido). A média de valores em branco (sem células, nenhuma molécula de ligação de IL-17, por exemplo, AIN457) e subtraída dos valores da amostra, e estes valores A490 corrigidos são calculados como percentagens das culturas controle crescendo na ausência de molécula de ligação de IL-17, por exemplo, AIN457. Barras de erro indicam a faixa definida em experimentos em duplicata, e diferenças significativas consideradas como aquelas as quais estão fora da região de sobreposição nas faixas das médias.

#### Exemplo 4: Modelo de Xenoenxerto

Atividade sobre modelos de xenoenxerto (tumores humanos implantados em camundongos SCID): tumores são estabelecidos em camundongos SCID por injeção subcutânea de uma suspensão de células tumorais humanas derivada de culturas de células tumorais humanas dentro do flanco do animal. O tratamento é iniciado uma vez que os tumores tenham atingido um certo tamanho (por exemplo, 150 mm<sup>3</sup>), ou depois de um certo tempo pós-inoculação celular, (por exemplo, dia 4 a 7). A molécula de ligação de IL-17, por exemplo, AIN457 a ser testada é administrada i.p. ou i.v. uma vez ao dia (ou uma vez a cada 2 a 4 dias). A atividade antitumoral é expressada como T/C% (aumento médio nos volumes tumorais de animais tratados dividido pelo aumento médio dos volumes tumorais de animais controle multiplicado por 100) e % de regressões (volume tumoral menos volume tumoral inicial dividido pelo volume tumoral inicial e multiplicado por 100).

Exemplo 5: Avaliação do efeito de IL-17 sobre a liberação de citocina por células tumorais

Linhagens de células tumorais ou células tumorais recém-explantadas ( $1 \times 10^5/\text{ml}$ ) são cultivadas em meio RPMI 1640 contendo 10% de FCS, 2 mM de L-glutamina, 100 IU/ml de penicilina, e 100 ug/ml de estreptomicina com ou sem IL-17 (faixa de 0,1 ng/ml a 1 ug/ml) ou IL-17 mais um excesso de 10 a 100 vezes de AIN457 por 48 ou 72 h. Os sobrenadantes livres de células podem ser coletados e testados imediatamente ou armazenados a  $-70^\circ\text{C}$  por vários dias ou mesmo meses. As concentrações de muitas citocinas diferentes, tais como, por exemplo, IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL5 (mas não limitadas a estas) são medidas usando kits ELISA disponíveis comercialmente tais como os da R&D Systems. A concentração de PGE2 pode ser avaliada também, usando fontes comerciais tais como o teste da Cayman Chemicals. A concentração das citocinas medidas deve ser significativamente menor quando as células tumorais são cultivadas na presença de uma molécula de ligação de IL17, por exemplo, AIN457.

#### 15 Exemplo 6: Modelo de Carcinogênese

Camundongos são tratados com 9,10-dimetil-1,2-benzantraceno (DMBA; Sigma) em 200 ml de acetona a 100 mg por camundongo uma vez na idade de 2 a 3 meses, em seguida tratados duas vezes por semana com o promotor tumoral acetato de 12-O-tetradecanoil-forbol (TPA; Fisher) em 200 ml de acetona, 30 ug por camundongo por até 1 ano. Os tumores observados surgem como papilomas (ceratoacantomas), mas podem progredir para carcinomas e metastatizar através de drenagem de linfa. Contagens de papilomas são conduzidas rotineiramente por exame visual e pode ser avaliada estatisticamente. O papel de IL-17 é avaliado por administração de AIN457, por exemplo, 1 mg por camundongo semanalmente, diariamente ou a cada 2<sup>o</sup> ou 3<sup>o</sup> dia. Camundongos tratados com uma molécula de ligação de IL17, por exemplo, AIN457, devem apresentar uma incidência significativamente menor de papiloma e progressão mais lenta para carcinomas e metástase.

#### 30 Exemplo 7

Prova Clínica: um estudo de determinação de dose, fase 1, de AIN457 administrado uma vez a cada três semanas a pacientes adultos com tumores

sólidos avançados.

Objetivos:

Primário:

5 Caracterizar o perfil de segurança, incluindo tanto toxicidades agudas quanto cumulativas, e determinar a dose máxima tolerada de agente único AIN457 administrado por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas a pacientes adultos com tumores sólidos avançados em que falhou a terapia sistêmica padrão ou para os quais não existe terapia sistêmica padrão.

10 Secundários:

1. Caracterizar a farmacocinética de agente único AIN457 administrado por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas a esta população de pacientes; os dados obtidas são usados em combinação com dados farmacodinâmicos para fazer correlações farmacocinéticas/farmacodinâmicas (PK/PD) que ajudam a prognosticar a segurança e a eficácia.
- 15 2. Obter evidência preliminar de atividade antitumoral de AIN457 administrada por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas a esta população de pacientes.
- 20 3. Correlacionar níveis de fármaco intratumoral entre pacientes adultos com tumores sólidos avançados recebendo AIN457 por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas àqueles associados com eficácia em modelos pré-clínicos.
- 25 4. Juntar informações sobre tumores a partir de amostras de biópsia tumoral onde disponível e acessível pré- e pós-terapia de modo a identificar fatores biológicos que se correlacionam com eficácia e resposta.

Design:

Este é um estudo aberto, de aumento progressivo da dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e farmacodinâmica de AIN457 administrada por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas a pacientes adultos com tumores sólidos avançados que tenham falhado na standard terapia sistêmica padrão ou para os quais não existe terapia sistêmica pa-

drão.

O período de tratamento consiste em até seis ciclos de 21 dias. Pacientes experimentando toxicidade inaceitável ou progressão da doença são descontinuados prematuramente. Pacientes atingindo uma resposta completa ou parcial, ou pacientes com doença estável ao fim de seis ciclos 5 continuam tratamento adicional de acordo com um protocolo de extensão a critério do pesquisador e depois de aprovação pelo patrocinador. Pacientes apropriados recebem ciclos adicionais até serem observadas progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

10 Na ausência de toxicidade limitante de dose (DLT), o aumento progressivo da dose prossegue como se segue:

1. Primeiro aumento progressivo da dose: 100% de aumento da dose (a menos que seja identificada toxicidade grau 2 na primeira coorte, em cujo caso o aumento progressivo da dose é de 25% a 67%).
- 15 2. Aumentos progressivos da dose depois de 100% de aumento da dose da primeira à segunda coorte: aumentos de 67% da dose até ser identificada toxicidade grau 2.
3. Aumentos progressivos da dose final depois de identificação de toxicidade grau 2: aumentos de 25% a 67% da dose, com base em consenso atingido entre os pesquisadores e o patrocinador.

20 O aumento progressivo da dose se baseia nas toxicidades do primeiro ciclo para cada coorte de pacientes. A dose máxima tolerada (MTD) provisória é definida como o nível de dose imediatamente abaixo daquele no qual a toxicidade limitante de dose é observada em no mínimo dois de 3 a 6 25 pacientes. A coorte definida como a dose máxima tolerada provisória em seguida registra pacientes adicionais até um total de 12 para confirmar a dose máxima tolerada através de avaliação adicional dos perfis de segurança, farmacocinética, e farmacodinâmica de AIN457.

Não será permitido aumento progressivo da dose intrapaciente.

30 Todas as toxicidades são definidas de acordo com os Critérios de Toxicidade Comum do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos revisados. As toxicidades limitante de doses são definidas no protocolo; em

geral, no entanto, a natureza de uma toxicidade limitante de dose é tal que é considerada inaceitável mesmo no caso de um tumor sólido incurável.

### Pacientes

#### Critérios de Inclusão

5 Os seguintes critérios devem ser satisfeitos para inclusão no estudo:

1. Pacientes do sexo masculino ou feminino  $\geq 18$  anos de idade.
2. Tumor sólido avançado documentado histologicamente, que tenham fracassado na terapia sistêmica padrão e até 1 terapia sistêmica adicional, ou para os quais não existe terapia sistêmica padrão.
- 10 3. No mínimo um sítio de doença mensurável, avaliável, ou não avaliável conforme definido pelos Critérios de Resposta de Tumor Sólido do Grupo de Oncologia do Sudoeste incluindo valor de marcador tumoral que é acima do limite superior institucional do normal.
- 15 4. Mulheres com potencial para engravidar devem ter um teste negativo de gravidez  $\beta$ -HCG sérica antes do início do fármaco do estudo. Pacientes do sexo masculino ou feminino com potencial de reprodução devem concordar em empregar um método eficaz de controle do nascimento do início ao fim do estudo e por até 3 meses depois da descontinuação do fármaco do estudo.
- 20 5. Score de Status de Desempenho da Organização Mundial de Saúde (WHO) de  $\leq 2$ .
6. Expectativa de vida de no mínimo 3 meses.
7. Consentimento informado por escrito é obtido antes de quaisquer procedimentos de triagem.
- 25

#### Critérios de Exclusão

É necessária exclusão do estudo caso se aplique qualquer um dos seguintes:

1. Pacientes do sexo feminino que estão grávidas ou amamentando. Mulheres na pós-menopausa devem estar amenorréicas por no mínimo 12 meses para serem consideradas sem potencial para engravidar.
- 30 2. Paciente tem uma doença médica grave e/ou descontrolada (isto é,

diabetes descontrolada, falência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio dentro de 6 meses de estudo, doença renal crônica, ou infecção descontrolada ativa).

3. Paciente tem uma metástase cerebral conhecida.
- 5 4. Paciente tem uma doença hepática crônica aguda ou conhecida (isto é, hepatite ativa crônica, cirrose).
5. Paciente tem um diagnóstico conhecido de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) .
6. Paciente recebeu qualquer agente experimental dentro de 30 dias antes do registro no estudo.
- 10 7. Paciente recebeu quimioterapia dentro de 4 semanas (6 semanas para nitrossouréias ou mitomicina C) antes do registro no estudo.
8. Paciente recebeu terapia de radiação anterior dentro de 4 semanas antes do registro no estudo.
- 15 9. Paciente recebeu previamente radioterapia para  $\geq 25\%$  da medula óssea.
10. Paciente teve uma cirurgia importante dentro de 2 semanas antes do registro no estudo.
11. Paciente tem um histórico de não-aceitação dos regimes médicos.
- 20 12. Paciente tem deterioração da função hepática, renal ou hematológica conforme definido pelos seguintes parâmetros laboratoriais:  
 Contagem de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$   
 Contagem de neutrófilos absoluta (ANC)  $< 1,5 \times 10^9/L$   
 ALT sérica (SGPT) ou AST (SGOT)  $> 2,5 \times$  limite superior institucional do normal (IULN) ( $> 5 \times$  IULN para pacientes com metástases hepáticas)  
 25 Bilirrubina total sérica  $> 1,5 \times$  IULN  
 Creatinina sérica  $> 1,5 \times$  IULN
13. Paciente tem  $< 5$  anos livre de outra malignidade primária; no entanto, são excluídos câncer de pele não-melanomatoso e carcinoma cervical  
 30 *in situ* somente se o paciente tiver doença ativa.

Tamanho da Amostra: Este estudo requer cerca de 40 pacientes.

Tratamentos: AIN457 é fornecido dentro de frascos de vidro

individuais de 6 ml, cada um contendo 50 mg de AIN457 como torta liofilizada. Reconstituição com 1,2 mL de WFI produzirá um Concentrado para Solução para Infusão transparente a opalescente, incolor, em uma concentração de 47 mg/mL do qual no mínimo 1 mL pode ser removido do frasco com  
5 uma agulha calibre padrão 20 com seringa fixada. A substância é formulada em tampão isotônico (pH 5,8 ± 0,5) contendo histidina, sacarose, e Polissorbato 80 e deve ser diluída em bolsas de infusão de 250 mL contendo solução de glicose a 5 % antes da administração aos pacientes.

O nível da dose de partida é de 0,3 mg/m<sup>2</sup>. Esta dose é calculada como um terço da baixa dose tóxica (TDL) na espécie mais sensível estudada a qual, para AIN457, é o cão. Como não há mortalidades na menor das 2 doses administradas a cães no estudo de toxicologia GLP-- 0,1 mg/kg, repetido uma vez 3 semanas depois -- a TDL é estimada dentro da faixa de 0,05 mg/kg. Usando um fator de 20 para converter mg/kg no cão para mg/m<sup>2</sup>  
10 em seres humanos, esta dose de partida é calculada como:

$$1/3 \times 0,05 \text{ mg/kg} \times 20 \text{ kg/m}^2 = 0,3 \text{ mg/m}^2$$

O aumento progressivo da dose prossegue de acordo com o esquema resumido acima.

O estudo define atrasos do tratamento, reduções de dose, ou retirada de tratamento para indivíduos experimentando toxicidades hematológicas ou outras que se sabe que resultam de AIN457. O tratamento continua até um máximo de 6 ciclos a menos que o paciente experimente progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Ao fim de 6 ciclos, pacientes que tenham obtido uma resposta completa ou parcial e pacientes que tenham tido doença estável podem continuar tratamento adicional de acordo  
20 com um protocolo de extensão a critério do investigador e depois de aprovação pelo patrocinador.  
25

#### Variáveis de Segurança:

A segurança de AIN457 avaliada por exame físico e avaliação de sinais vitais, resultados clínico laboratoriais, eventos adversos, e uso de  
30 medicações concomitantes. Os eventos adversos são tanto provocados quanto espontâneos e são graduados usando os Critérios de Toxicidade

Comum do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos revisados.

Variáveis de Eficácia:

Embora este estudo fase 1 não seja designado para detectar a  
 5 eficácia, a atividade é demonstrada como uma função da taxa de resposta  
 tumoral objetiva e extensão da sobrevida global e livre de progressão. Avali-  
 ações tumorais basais incluem avaliação ótima de toda doença mensurável,  
 avaliável, e não avaliável. Avaliações incluem exame físico e roentgenogra-  
 ma torácico e, conforme apropriado, tomograma computadorizado do tórax,  
 abdômen e pelve; sonograma do abdômen e pelve; cintigrama ósseo, com  
 10 roentgenograma ósseo de todas as lesões ósseas conhecidas; e determina-  
 ção de valores de marcadores tumorais. Estudos de seguimento são obtidos  
 a cada dois ciclos e depois de suspensão do tratamento.

O estado objetivo é avaliado clinicamente usando as diretrizes  
 da Novartis, as quais se baseiam nos critérios de resposta SWOG. Todas as  
 15 respostas completas e parciais devem ser confirmadas por uma segunda  
 avaliação no mínimo quatro semanas depois. A melhor resposta tumoral é  
 calculada para cada paciente usando os critérios de resposta SWOG.

Farmacocinética:

Os seguintes parâmetros farmacocinéticos são calculados e  
 20 analisados para os ciclos 1 e 2:  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2}$ , AUC, e  $R_A$ .  $R_A$  = a propor-  
 ção de  $AUC_{\tau_{ciclo2}}/AUC_{\tau_{ciclo1}}$  é avaliada como um índice de acumulação. A  
 avaliação preliminar da proporcionalidade da dose se baseia na AUC da últi-  
 ma dose entre diferentes grupos de doses. As correlações PK/PD com as  
 toxicidades observadas (por exemplo, hematopoiética) são realizadas como  
 25 um prognosticador de segurança.

Farmacodinâmica:

Amostras de biópsia tumoral são obtidas onde viáveis e acessí-  
 veis pré-terapia e depois do primeiro ciclo de terapia de modo a identificar  
 fatores biológicos que se correlacionam com eficácia e reação.

30 Métodos Estatísticos:

Pacientes com eventos adversos clínicos que surgem com o tra-  
 tamento (especialmente aqueles com toxicidade limitante de dose) ou com

anormalidades laboratoriais, dos sinais vitais, ou ao exame físico (ocorrendo recentemente ou piora a partir da linha basal) são identificados e os valores são marcados com bandeiras. O índice de anormalidades é tabelado por coorte. Índices de reações objetivas (incluindo tanto reações completas quanto parciais) são apresentadas por coorte. São usadas estatísticas descritivas para resumir os parâmetros farmacocinéticos básicos por coorte.

### LISTAGEM DE SEQÜÊNCIA

<110> Novartis AG  
 <120> Anticorpos Antagonistas IL-17  
 10 <130>  
 <160> 13  
 <170> PatentIn version 3.2  
 <210> 1  
 <211> 5  
 15 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 <223> região CDR1 de AIN457  
 <220>  
 20 <221> DOMÍNIO  
 <222> (1)..(5)  
 <223> CDR1 = região hipervariável 1 de cadeia pesada de AIN457  
 <400> 1  
 Asn Tyr Trp Met Asn  
 25 1 5  
 <210> 2  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 30 <220>  
 <223> CDR2 de AIN457  
 <220>



<223> CDR1' = região hipervariável 1 de cadeia leve de AIN457

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1                    5                    10

5 <210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial

<220>

10 <223> CDR2' de AIN457

<220>

<221> DOMÍNIO

<222> (1)..(7)

<223> CDR2' = região hipervariável 2 de cadeia leve AIN457

15 <400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1                    5

<210> 6

<211> 9

20 <212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CDR3' de AIN457

<220>

25 <221> DOMÍNIO

<222> (1)..(9)

<223> CDR3' = região hipervariável 3 de cadeia leve AIN457

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr

30 1                    5

<210> 7

<211> 381



<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

<210> 9

<211> 327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

25 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(327)

<223> DNA de parte variável de cadeia leve de AIN457

<400> 9

30 gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc 96  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
                   20                  25                  30  
 tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144  
 5 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
                   35                  40                  45  
 atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt 192  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                   50                  55                  60  
 10 ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
                   65                  70                  75                  80  
 cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ccg 288  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro  
 15                  85                  90                  95  
 tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cga 327  
 Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg  
                   100                  105  
 <210> 10  
 20 <211> 109  
     <212> PRT  
     <213> Homo sapiens  
     <400> 10  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 25 1                  5                  10                  15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
                   20                  25                  30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
                   35                  40                  45  
 30 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                   50                  55                  60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu



<211> 23

<212> PRT

<213> artificial

<220>

5 <223> CDR3-x de AIN457

<220>

<221> domínio

<222> (1)..(23)

<223> CDR3-x = domínio hipervariável x de AIN457 de cadeia pesada

10 <400> 13

Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr

1

5

10

15

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

20

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma molécula de ligação de IL-17 a qual é capaz de inibir a atividade de 1 nM de IL-17 humana em uma concentração de menos de 5 nM por 50%, a referida atividade inibitória é medida sobre a produção de IL-6 induzida por hu-IL-17 em fibroblastos dermais humanos para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa maligna sólida ou uma doença proliferativa hematológica.

2. Uso de uma molécula de ligação de IL-17 compreendendo tanto domínios variáveis de cadeia pesada ( $V_H$ ) quanto leve ( $V_L$ ) ; a referida molécula de ligação de IL-17 compreende no mínimo um sítio de ligação antígenica compreendendo:

a) um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1, CDR2 e CDR3, a referida CDR1 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:1, a referida CDR2 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:2, e a referida CDR3 tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:3 ou equivalentes de CDR diretos das mesmas; e

b) um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina ( $V_L$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3', a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:4, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:5, e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:6 ou equivalentes de CDR' diretos das mesmas,

para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa maligna sólida ou uma doença proliferativa hematológica.

3. O uso de uma molécula de ligação de IL-17 compreendendo tanto domínios variáveis de cadeia pesada ( $V_H$ ) quanto leve ( $V_L$ ) ; a referida molécula de ligação de IL-17 compreende no mínimo um sítio de ligação antígenica compreendendo:

a) um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina ( $V_H$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1-x, CDR2-x e CDR3-x, a referida CDR1-x tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID

NO:11, a referida CDR2-x tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:12, e a referida CDR3-x tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:13 ou equivalentes de CDR-x diretos das mesmas; e

5 b) um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina ( $V_L$ ) que compreende em seqüência regiões hipervariáveis CDR1', CDR2' e CDR3', a referida CDR1' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:4, a referida CDR2' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:5, e a referida CDR3' tendo a seqüência de aminoácidos SEQ ID NO:6 ou equivalentes de CDR' diretos das mesmas,

10 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa maligna sólida ou uma doença proliferativa hematológica.

4. Uso de uma molécula de ligação de IL-17 de acordo com as reivindicações 1 a 3 em que a doença proliferativa maligna sólida é selecionada entre o grupo consistindo em câncer de mama, câncer genitourinário, 15 câncer pulmonar, câncer gastrointestinal, por exemplo, tumor colorretal ou tumor genitourinário, especialmente um câncer de próstata ou um tumor estromal gastrointestinal (GIST), câncer epidermóide, melanoma, câncer de ovário, câncer de pâncreas, neuroblastoma, câncer de cabeça e pescoço tal como, por exemplo, câncer de boca ou câncer de laringe, câncer de bexiga, 20 ou em um sentido mais amplo câncer renal, cerebral ou gástrico, um tumor pulmonar, especialmente um tumor pulmonar de células não pequenas.

5. Uso de uma molécula de ligação de IL-17 de acordo com as reivindicações 1 a 3, em que a doença proliferativa hematológica é selecionada entre o grupo consistindo em linfoma, leucemia, especialmente aquelas 25 expressando c-kit, KDR, Flt-1 ou Flt-3, mieloma ou malignidades linfóides, mas também cânceres do baço e cânceres dos linfonodos.

6. Método para o tratamento de uma doença proliferativa maligna sólida ou uma doença proliferativa hematológica em um paciente que necessite do mesmo, o qual compreende administrar ao paciente uma quantidade eficaz de uma molécula de ligação de IL-17 como definida nas reivindicações 1 a 3. 30

**RESUMO**

Patente de Invenção: "**ANTICORPOS ANTAGONISTAS IL-17**".

A presente invenção refere-se a uma molécula de ligação de IL-17, em particular, um anticorpo para IL-17 humana, mais preferencialmente um anticorpo humano para IL-17 humana, em que as regiões hipervariáveis das cadeias pesada e leve têm seqüências de aminoácidos conforme definido, para uso no tratamento de algumas doenças malignas sólidas ou hematológicas.