

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 860 480**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2014** **PCT/EP2014/068489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015** **WO15028657**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2014** **E 14758384 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021** **EP 3039039**

54 Título: **Anticuerpos neutralizantes de GM-CSF para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide o como analgésicos**

30 Prioridad:

30.08.2013 US 201361871904 P
30.08.2013 US 201361871900 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2021

73 Titular/es:

TAKEDA GMBH (100.0%)
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es:

WAGNER, THOMAS;
CARLSSON, MALIN y
STAUM KALTOFT, MARGIT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 860 480 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos neutralizantes de GM-CSF para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide o como analgésicos

- 5 La presente invención se refiere a anticuerpos y fragmentos funcionales de los mismos que neutralizan la actividad del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por las siglas del inglés *granulocyte macrophage colony stimulating factor*) humanos, para su uso como principios activos en fármacos para el tratamiento de la artritis reumatoide. La presente divulgación describe además composiciones farmacéuticas que comprenden dichos anticuerpos y fragmentos funcionales de los mismos, así como métodos de tratamiento de un
- 10 paciente que lo necesite usando tales composiciones farmacéuticas. La divulgación se refiere también a la preparación de medicamentos para el tratamiento de la artritis reumatoide con dosis específicas. La divulgación se refiere también a anticuerpos y fragmentos funcionales de los mismos que neutralizan la actividad del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humanos para su uso como principios activos en analgésicos. La divulgación se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos anticuerpos y fragmentos
- 15 funcionales de los mismos, así como a métodos de tratamiento del dolor de un paciente que lo necesite utilizando dichas composiciones farmacéuticas analgésicas.

Antecedentes técnicos

- 20 La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la presencia de autoanticuerpos, inflamación sistémica y sinovitis persistente que afecta principalmente al cartílago y al hueso de articulaciones pequeñas y medianas. Varias células inflamatorias, incluyendo macrófagos y neutrófilos, se infiltran en la articulación. Estas células activadas liberan una gran cantidad de citocinas y enzimas inflamatorias que dañan los tejidos locales. Un mediador inflamatorio importante en la AR es el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), ya que participa en la activación del grupo innato del sistema inmunitario, que comprende macrófagos, neutrófilos, granulocitos, eosinófilos y células dendríticas, todos los cuales contribuyen a la progresión de la AR. Se descubrió que la ausencia de GM-CSF reducía drásticamente la gravedad del desarrollo de la artritis en el modelo de artritis inducida por antígeno en ratón. Hay pruebas de que el GM-CSF
- 30 se produce en la membrana sinovial de la AR y que los niveles de esta citocina se pueden medir en el líquido sinovial de la AR, lo que sugiere que desempeña un papel directo o indirecto en la patogenia de dicha enfermedad. Además, los estudios han demostrado la eficacia de la neutralización sistémica del GM-CSF utilizando un anticuerpo monoclonal anti-GM-CSF de ratón en un modelo de ratón agudo y crónico de artritis inducida por la pared celular estreptocócica. En publicaciones anteriores relacionadas con otros modelos de AR, se ha informado de que también
- 35 en la artritis inducida por colágeno, y en la artritis inducida por seroalbúmina bovina metilada, el tratamiento con un anticuerpo monoclonal (mAb) anti-GM-CSF neutralizante, disminuyó la gravedad de la enfermedad, mientras que la inyección de GM-CSF en ratones empeoró la enfermedad. Además, se ha demostrado que la administración de GM-CSF a animales que padecen enfermedades inducidas experimentalmente (por ejemplo, artritis inducida por colágeno, etc.; véase, por ejemplo, Bischof, R.J. *et al.* Clin Exp Immunol., feb de 2000; 119(2): 361-367) o a
- 40 pacientes afectados por enfermedades, tal como el síndrome de Felty, puede empeorar los síntomas de la enfermedad (Hazenber BPC, *et al.*; Blood, 1989; 83:876-82). Por tanto, la administración de productos farmacéuticos que comprenden antagonistas de GM-CSF puede ser una forma eficaz de sustituir o complementar el tratamiento de uso habitual de enfermedades autoinmunitarias, tal como la AR.
- 45 A pesar de haber mejorado la gestión de la AR durante las últimas décadas, ha quedado claro que el diagnóstico precoz y la terapia intensiva escalonada que reducen la actividad de la enfermedad, son cruciales para controlar su progresión y para llevar a los pacientes a un estadio de baja actividad o remisión de la enfermedad. En algunos ensayos, la proporción de pacientes con AR temprana que pueden lograr una remisión/baja actividad de la enfermedad, puede ser de aproximadamente un 50 % en uno o dos años, pero en la práctica clínica diaria las cifras de remisión son más bajas y hasta ahora ningún fármaco ha logrado curar la AR, que para la mayoría de los
- 50 pacientes es una enfermedad crónica permanente. Por lo tanto, la eficacia estable en el tratamiento a largo plazo, es una necesidad en muchos pacientes que reciben FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) y productos biológicos y, por consiguiente, también es necesario mejorar la seguridad en la administración de fármacos a largo plazo. Además, en los pacientes con AR, los síntomas tal como el daño
- 55 estructural de las articulaciones, persisten y no se resuelven por completo con el tratamiento. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos medicamentos, que actúen en pacientes que padecen AR, por ejemplo, AR moderada, de moderada a grave o grave.
- 60 Un problema adicional en el tratamiento de pacientes con AR es que los medicamentos convencionales, tales como el MTX u otros FARME químicos o productos biológicos, tales como inhibidores de TNF, a menudo no reducen suficientemente los síntomas de la AR que experimentan dichos individuos. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos medicamentos que puedan usarse solos o además de los medicamentos conocidos, p. ej., en combinación con una terapia estándar con MTX u otros FARME químicos, p. ej., para pacientes que padecen artritis reumatoide moderada, de moderada a grave o grave.
- 65 Otro problema asociado al uso de productos biológicos (principios activos producidos biotecnológicamente en un

medicamento), en particular productos biológicos que no son específicos de una especie, por ejemplo, los anticuerpos quiméricos o los anticuerpos derivados de ratón usados en seres humanos, es el desencadenante de una reacción inmunitaria contra el principio activo que se reconoce como un antígeno no propio/extraño. Por lo tanto, es necesario proporcionar medicamentos que no induzcan reacciones inmunitarias (por ejemplo, anticuerpos anti-fármaco, AAF) contra productos biológicos.

Los objetivos anteriores se logran mediante los anticuerpos neutralizantes o fragmentos funcionales de los mismos (también denominados principios activos) para su uso proporcionado.

Es más, la presente divulgación se refiere al tratamiento del dolor. El dolor puede ser causado por varios estímulos diferentes, tales como quemaduras, cortes o por enfermedades, p. ej., cáncer, enfermedades crónicas, tales como diversas enfermedades inflamatorias o enfermedades agudas, por ejemplo, dolor de cabeza. El tratamiento del dolor depende de la intensidad del dolor. La OMS introdujo el término "escalera del dolor" en su directriz para el uso de medicamentos en el tratamiento del dolor. Aplicada originalmente para el tratamiento del dolor por cáncer, los profesionales médicos la utilizan como guía en el tratamiento de diferentes tipos de dolor. De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, los pacientes que no padecen dolores intensos deben tratarse primero con medicamentos no opioides como el paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o inhibidores de COX-2. Cuando el dolor persiste a pesar del tratamiento con los medicamentos de primera línea, se pueden usar opioides suaves, tales como codeína, clorhidrato de tramadol y similares. Los pacientes que padecen dolor intenso o agonizante responden generalmente bien al tratamiento con opioides, tales como morfina y similares a costa de efectos secundarios, que pueden volverse intolerables.

Existe una necesidad continua de desarrollo de nuevos analgésicos, p. ej., analgésicos que no están asociados a efectos secundarios incontrolables o a efectos secundarios que hacen que su uso sea completamente intolerable, tales como náuseas intensas, vómitos, problemas gastrointestinales, mareo, etc. Hoy en día, los analgésicos prescritos con mayor frecuencia son pequeñas moléculas orgánicas. Sin embargo, la biotecnología moderna y la comprensión de los mecanismos biológicos que subyacen al dolor y la detección de moléculas efectoras, receptores de superficie, etc. implicados en el desarrollo y mantenimiento del dolor abrió la posibilidad de diseñar moléculas, p. ej., péptidos o ácidos nucleicos, dirigidas específicamente a tales moléculas. Por ejemplo, puede ser posible proporcionar pequeñas moléculas de ARN interferente (ARNip) que apaguen los genes implicados en la transmisión del dolor, p. ej., genes que codifican nociceptores en la superficie celular. Otra alternativa sería apuntar a proteínas que están directamente implicadas en el desarrollo o la conductancia del dolor, p. ej., nociceptores o moléculas descendentes expresadas en la superficie o dentro de las células neuronales (véase, por ejemplo, Stösser *et al.*, J Mol Med (2011) 89:321-329).

Recientemente, en la superficie de las células neuronales periféricas se han identificado receptores de factores que se descubrieron originalmente como importantes para el sistema inmunitario o para la homeostasia. El documento WO2010/071923 desvela el desarrollo de anticuerpos que se unen al GM-CSF de roedores y su uso en modelos animales de dolor. Los anticuerpos dirigidos a GM-CSF de primates, por ejemplo, de ser humano, no se han probado.

Originalmente descrito como un potente estímulo del crecimiento y la diferenciación de células precursoras de granulocitos y macrófagos *in vitro*, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) es una glicoproteína de aproximadamente 23 kDa con una estructura de haces de cuatro hélices alfa que se une a un receptor heterodimérico compuesto por subunidades que pertenecen a la familia de receptores de citocinas de tipo 1. Estimula la maduración de, entre otros, macrófagos, neutrófilos, granulocitos, eosinófilos y células dendríticas presentadoras de antígenos, para aumentar su capacidad funcional en la lucha contra las infecciones. Los experimentos de ablación genética, es decir, los experimentos que silencian o anulan el gen de interés, en este caso GM-CSF, en ratones indicaron que el GM-CSF es esencial para mantener la actividad funcional de algunas poblaciones de macrófagos, tales como las que participan en la eliminación del surfactante en el pulmón y en la respuesta a ciertos tipos de infecciones o respuestas inmunitarias.

El GM-CSF tiene potentes actividades estimulantes *in vitro* sobre las células progenitoras de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y, en menor medida, células eritroides y megacariocitos. Los resultados obtenidos *in vivo* con ratones con inactivación de genes sugieren que el papel fisiológico principal de GM-CSF es mantener o estimular la actividad funcional de macrófagos y granulocitos maduros y estimular la presentación de antígenos al sistema inmunitario. Hace esto último por sus efectos directos sobre la producción de células dendríticas y macrófagos, pero también aumentando, la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y los receptores Fc en macrófagos y células dendríticas.

El GM-CSF estimula las actividades funcionales de los neutrófilos, eosinófilos y monocitos-macrófagos. Estos incluyen la potenciación de la actividad quimiotáctica, el aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular y el aumento de la adhesión a las superficies, y el aumento de la actividad fagocítica, así como la inhibición y el retraso de la apoptosis de estas células. Los neutrófilos representan la primera línea de defensa contra las agresiones. La muerte programada de los neutrófilos se retrasa por estímulos proinflamatorios que incluyen GM-CSF para asegurar una resolución adecuada de la inflamación en el tiempo y el espacio. El GM-CSF también estimula la capacidad de estas células para mediar en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y para matar

microorganismos intracelularmente y tiene un efecto de "cebado" en estas células para potenciar su respuesta a los estímulos posteriores para el estallido oxidativo (producción de aniones superóxido), la desgranulación y la liberación de agentes antimicrobianos y la quimiotaxis. Además, el GM-CSF estimula la liberación de citocinas secundarias y mediadores de estas células, incluidos IL-1, G-CSF, M-CSF y leucotrienos de los neutrófilos, así como IL-1, TNF, IL-6, G-CSF, M-CSF y prostaglandinas de macrófagos.

De lo anterior se desprende claramente que el GM-CSF desempeña un papel clave en la activación y el mantenimiento de las poblaciones celulares necesarias para protegerse de la infección. Sin embargo, en algunos casos, la activación de estas poblaciones de células puede ser indeseable. Por ejemplo, la activación de los linajes celulares anteriores, cuando no hay patógenos, conduce en muchos casos a afecciones inflamatorias agudas y/o crónicas que, en casos extremos, puede ser potencialmente mortal. De manera similar, el tratamiento con, o la sobreexpresión de, GM-CSF puede conducir a una activación inmunitaria excesiva y esto puede ir acompañado de dolor. El papel del dolor en la AR se comenta, p. ej., en David Walsh y Daniel McWilliams, *Curr Pain Headache Rep* (2012) 16:509-517. En dichos casos, puede ser deseable neutralizar la actividad de GM-CSF de manera que el dolor se reduzca o se elimine.

Además, se ha demostrado que la administración de GM-CSF a animales que padecen enfermedades inducidas experimentalmente (por ejemplo, artritis inducida por colágeno, etc.; véase, por ejemplo, Bischof, R.J. *et al.* *Clin Exp Immunol.*, feb de 2000; 119(2): 361-367) o a pacientes afectados por enfermedades, tal como el síndrome de Felty, puede empeorar los síntomas de la enfermedad (Hazenber BPC, *et al.*; *Blood*, 1989; 83: 876-82) y provocan sensaciones dolorosas. Los receptores de GM-CSF se expresan en células nerviosas periféricas, por ejemplo, en neuronas nociceptivas. Por consiguiente, neutralizar o antagonizar las actividades de GM-CSF puede prevenir el estímulo de GM-CSF ejercido sobre tales células neuronales. El bloqueo de la nocicepción es un objetivo en muchas afecciones patológicas o enfermedades diferentes que son muy dolorosas. Por tanto, la administración de productos farmacéuticos que comprenden antagonistas de GM-CSF puede ser una forma eficaz de sustituir o complementar el tratamiento de uso habitual del dolor.

Behrens *et al.* (2012 ACR/ARHP Annual Meeting, resumen L11), encontraron que MOR103, un mAb humano dirigido a GM-CSF, demostró una actividad clínica rápida y significativa en comparación con el placebo en el tratamiento de la artritis reumatoide. Según un comunicado de prensa de Morphosys AG el 20 de septiembre de 2012, MOR103 demostró una excelente seguridad y eficacia en pacientes con artritis reumatoide.

Por lo tanto, un objetivo de la invención es proporcionar anticuerpos neutralizantes y fragmentos funcionales de los mismos dirigidos a GM-CSF para su uso en la reducción de sensaciones dolorosas en sujetos, p. ej., pacientes humanos, particularmente, en pacientes humanos que padecen artritis reumatoide u otros trastornos autoinmunitarios o musculoesqueléticos, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, heridas, quemaduras, etc.

Otro objetivo de la invención es proporcionar anticuerpos neutralizantes y fragmentos funcionales de los mismos dirigidos a GM-CSF para su uso en métodos de tratamiento de pacientes humanos que padecen AR, que son insuficientemente controlables con metotrexato (MTX) solo, con los FARME, MTX y otro(s) FARME químico(s) o un inhibidor del TNF. Estos anticuerpos neutralizantes y fragmentos funcionales de los mismos dirigidos al GM-CSF se usan convencionalmente en el tratamiento de pacientes con AR, pero a veces son insuficientes para reducir los síntomas de la enfermedad, p. ej., el dolor, o conducir a la remisión de la enfermedad. Por consiguiente, existe la necesidad de fármacos que sean eficaces en la reducción de la actividad de la enfermedad, p. ej., como se puede determinar utilizando la evaluación clínica DAS28CRP, reduciendo así también el dolor asociado a la enfermedad subyacente, por ejemplo, AR. Es un objetivo de la presente invención proporcionar tales anticuerpos neutralizantes y fragmentos funcionales de los mismos dirigidos al GM-CSF.

Otras enseñanzas de la presente divulgación son:

- Una mejora de la función física general en un individuo tratado; y/o
- Prevención o reducción del cansancio en pacientes tratados con las composiciones de la invención; y/o
- Prevención o reducción del cansancio en pacientes tratados con las composiciones analgésicas de la invención; y/o
- Mejora de la calidad de vida del paciente; y/o
- Mejora de la productividad laboral; y/o
- Mejora de la seguridad y tolerabilidad del medicamento; y/o
- Mejora de la inmunogenicidad (por ejemplo, prevención o minimización de la formación de anticuerpos anti-fármacos (AAF), p. ej., anticuerpos neutralizantes, contra los principios activos de los medicamentos de la invención.

- Un problema adicional en el tratamiento de pacientes con AR es que los medicamentos convencionales, tales como los FARME, p. ej., compuestos antifolato, tales como MTX, solos o en combinación con otros productos químicos o biológicos, tales como inhibidores del TNF no alivian suficientemente el dolor experimentado por tales individuos. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos medicamentos que puedan usarse solos o además de los medicamentos conocidos, p. ej., en combinación con una terapia estándar de MTX u otros FARME químicos, o una terapia de MTX y la administración adicional de uno o más FARME químicos distintos, p. ej., para pacientes que padecen artritis reumatoide de moderada a grave.
- Otro problema asociado al uso de productos biológicos, en particular, productos biológicos que no son específicos de una especie, por ejemplo, los anticuerpos quiméricos o los anticuerpos derivados de ratón usados en seres humanos es su inmunogenicidad potencial. Por lo tanto, es necesario proporcionar medicamentos que induzcan muy rara vez reacciones inmunitarias (por ejemplo, anticuerpos anti-fármaco, AAF) contra productos biológicos.
- Las enseñanzas anteriores pueden lograrse mediante anticuerpos neutralizantes y fragmentos funcionales de los mismos dirigidos al GM-CSF, composiciones analgésicas que comprenden los mismos (también denominados principios activos) desvelados en el presente documento, así como por los métodos de tratamiento del dolor que utilizan los analgésicos y principios activos proporcionados en el presente documento.
- Se debe indicar que, tal como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "uno/a", y "el/la", incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un anticuerpo" incluye uno o más de dichos anticuerpos diferentes y la referencia a "el método" incluye referencias a etapas equivalentes y métodos conocidos por los expertos en la materia que podrían modificarse o sustituirse por los métodos descritos en el presente documento.
- A menos que se indique lo contrario, la expresión "al menos", que precede a una serie de elementos, debe entenderse que se refiere a cada elemento de la serie. Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de discernir no utilizando más que la experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descrita en el presente documento. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados por la presente invención.
- A lo largo de la presente memoria descriptiva y de las reivindicaciones que la siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, el término "comprenden" y sus variantes tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un elemento integrante o de etapa, o grupo de elementos integrantes o de etapas, pero no la exclusión de ningún otro elemento integrante o etapa, o grupo de elementos integrantes o de etapas. Cuando en el presente documento se usa el término "que comprende", éste puede sustituirse por el término "que contiene" o, a veces, cuando en el presente documento se usa con el término "que tiene" o incluso podría reemplazarse por que consiste en.
- Como se usa en el presente documento, se entiende que el término conjuntivo "y/o" entre múltiples elementos citados abarca tanto opciones individuales como combinadas. Por ejemplo, cuando dos elementos están unidos por "y/o", una primera opción se refiere a la aplicabilidad del primer elemento sin el segundo. Una segunda opción se refiere a la aplicabilidad del segundo elemento sin el primero. Una tercera opción se refiere a la aplicabilidad del primer y del segundo elemento juntos. Se entiende que cualquiera de estas opciones se encuentra dentro del significado y, por lo tanto, satisface el requisito del término "y/o" como se usa en el presente documento. La aplicabilidad concurrente de más de una de las opciones también se entiende dentro del significado, y por lo tanto, satisface el requisito del término "y/o" como se usa en el presente documento.

Descripción de la invención

- Los aspectos de la invención se refieren a un anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates, en donde dicho anticuerpo en su región variable de cadena ligera es una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:16, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 17 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 18; y que comprende, en su región variable de cadena pesada, una región CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:14, una región CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:15 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en las SEQ ID NO: 1-13 o 56.
- La producción de los anticuerpos neutralizantes y los fragmentos funcionales discutidos en el presente documento se desvela con detalle en el documento WO 2006/111353. Con respecto a las secuencias, se hace referencia al listado de secuencias en dicha publicación. Los números de identidad de secuencia en los mismos corresponden a los números de identidad de secuencia en la presente solicitud.
- De acuerdo con la invención, el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates que tiene en su región variable de cadena pesada una CDR3 que

comprende una secuencia de aminoácidos elegida del grupo que consiste en las expuestas en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-13 o 56.

Además, de acuerdo con la invención, los anticuerpos neutralizantes y los fragmentos funcionales de los mismos que se dirigen a GM-CSF comprenden en su región variable de cadena pesada una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos elegida del grupo que consiste en las expuestas en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-13 o 56.

De acuerdo con la invención, el anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo que comprende una secuencia de CDR3 de región variable de cadena pesada expuesta en cualquiera de las secuencias de aminoácidos en las SEQ ID NO: 1-13 o 56 junto con la secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada expuesta en la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 14, y la secuencia de CDR2 DE la región variable de la cadena pesada expuesta en la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO:15.

De acuerdo con la invención, los anticuerpos neutralizantes y los fragmentos funcionales de los mismos dirigidos a GM-CSF comprenden en su cadena pesada una secuencia de CDR3 de región variable expuesta en cualquiera de las secuencias de aminoácidos en las SEQ ID NO: 1-13 o 56 junto con la secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada expuesta en la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 14, y la secuencia de CDR2 DE la región variable de la cadena pesada expuesta en la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO:15.

De acuerdo con la invención, el anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo que tiene en su región variable de cadena ligera una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en el SEQ ID NO:16, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en el SEQ ID NO: 17 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en el SEQ ID NO: 18.

De acuerdo con la invención, los anticuerpos neutralizantes y los fragmentos funcionales de los mismos dirigidos a GM-CSF, las composiciones analgésicas que comprenden los mismos comprenden en su región variable de cadena ligera una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en el SEQ ID NO:16, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en el SEQ ID NO: 17 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en el SEQ ID NO: 18.

De acuerdo con la invención, el anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo que tiene en su región variable de cadena ligera una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:16, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 17 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 18; y que comprende, en su región variable de cadena pesada, una región CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:14, una región CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:15 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-13 o 56.

De acuerdo con la invención, los anticuerpos neutralizantes y los fragmentos funcionales de los mismos dirigidos al GM-CSF comprenden en su región variable de cadena ligera una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:16, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 17 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 18; y que comprende en su región variable de cadena pesada una región CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:14, una región CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:15 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-13 o 56.

En una realización preferida, los anticuerpos neutralizantes y los fragmentos funcionales de los mismos dirigidos al GM-CSF comprenden en su región variable de cadena ligera una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:16, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 17 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 18; y que comprende en su región variable de cadena pesada una región CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:14, una región CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 15 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 2.

De acuerdo con la invención, el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera como se expone en el SEQ ID NO: 34 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO: 35.

De acuerdo con la invención, se proporcionan anticuerpos neutralizantes anti-GM-CSF de primate o un fragmento funcional de los mismos como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de los síntomas de AR en un sujeto. Preferentemente, el sujeto es un mamífero, más preferentemente un paciente humano. En otras realizaciones preferidas, el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo para

su uso en el tratamiento de síntomas de AR en un sujeto de acuerdo con la presente invención se usa junto (por ejemplo, al mismo tiempo o uno antes o después del otro, de acuerdo con las regulaciones de prescripción de los medicamentos respectivos; p. ej., antes o después de una comida) con al menos un principio activo adicional de un medicamento.

5

En el presente documento se desvela el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o un fragmento funcional del mismo como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento del dolor en un sujeto. En algunos casos, el sujeto es un mamífero, p. ej., un ser humano. En otros casos, el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo para su uso en el tratamiento del dolor en un sujeto de acuerdo con la presente divulgación se usa junto (por ejemplo, al mismo tiempo o uno antes o después del otro, de acuerdo con las regulaciones de prescripción de los fármacos respectivos, p. ej., antes o después de una comida) con al menos un compuesto analgésico adicional.

10

De acuerdo con la invención, el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo para su uso de acuerdo con la presente invención o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente, que comprende el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo se formula para administración subcutánea. Esto significa, que la formulación tiene una viscosidad que permite la inyección subcutánea y que la concentración de principio activo sea suficientemente alta para inyectar una dosis terapéuticamente eficaz usando una inyección por dosis administrada teniendo en cuenta el cumplimiento del paciente.

15

20

De acuerdo con la invención, el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo para su uso de acuerdo con la presente invención o se administra en combinación con compuestos seleccionados de entre metotrexato, corticosteroides (por ejemplo, prednisolona), opioides (por ejemplo, codeína), hidroxiclороquina (> o igual a 200 mg/día o > 400 mg/día), cloroquina (>250 mg/día) u otros FARME no biológicos.

25

Además, de acuerdo con la invención, el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo para su uso de acuerdo con la presente invención, se usa en combinación con metotrexato u otros FARME no biológicos. También se contempla la administración adicional de corticosteroides orales (por ejemplo, prednisolona o equivalentes de la misma) en dosis de hasta 10 mg/día. De acuerdo con la invención, también se contempla el tratamiento con medicamentos que contienen opioides.

30

Además, de acuerdo con la invención, el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo para su uso de acuerdo con la presente invención o se administra en combinación con compuestos seleccionados de entre metotrexato, corticosteroides (por ejemplo, prednisolona), opioides (por ejemplo, codeína), FARME, hidroxiclороquina (> o igual a 200 mg/día o > 400 mg/día), cloroquina oral (> 250 mg/día) u, opcionalmente, otros productos biológicos, p. ej., anticuerpos terapéuticos, tales como infliximab u otros inhibidores de TNF, antagonistas de CD20, antagonistas de IL-17 o inhibidores de IL-6R, tal como tocilizumab.

35

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo se utiliza como principio activo formulado para la administración subcutánea de dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg o 300 mg por dosis. Estas dosis se pueden administrar una vez a la semana, o en intervalos más cortos o más largos, p. ej., cada dos días, cada tres días, cada cinco días, etc., o cada dos o tres semanas o mensualmente. Las dosis pueden administrarse durante un período de varias semanas o meses según las necesidades específicas de los pacientes. Por ejemplo, se contempla la administración durante al menos 3 semanas, 6 semanas, 12 semanas, 24 semanas o más. Las dosis pueden aumentar con el tiempo, p. ej., comenzando con una dosis más baja en la primera inyección (por ejemplo, al menos 20, 25 o 50 mg en una o más dosis) y aumentando la dosis en las siguientes inyecciones, por ejemplo, de 50 a 100 mg, por ejemplo, 75 u 80 mg en la segunda inyección y de aproximadamente 100 a 250 mg, por ejemplo de 125 a 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 150 mg en la tercera inyección.

40

45

50

De acuerdo con la presente invención, es posible que las dosis disminuyan con el tiempo, p. ej., comenzando con una dosis más alta, llamada dosis de carga, en la primera inyección (por ejemplo, al menos 150 o 300 mg en una o más dosis), y disminuyendo la dosis en las siguientes inyecciones, por ejemplo, de 100 a 250 mg, por ejemplo, de 125 a 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 150 mg en la segunda inyección, de 100 a 150 mg, por ejemplo, 75 u 80 mg en la tercera inyección.

55

De acuerdo con la presente invención, es posible administrar estas dosis en más de una inyección, pero se prefiere que se administre una inyección para el cumplimiento del paciente. Preferentemente, las dosis del anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmento funcional del mismo siguen siendo las mismas, p. ej., dosis de aproximadamente 20 mg, administradas opcionalmente como primera dosis inicial el día 1, luego como una segunda dosis aproximadamente 14 días después de la primera dosis inicial, y luego como dosis adicionales aproximadamente cada 28 días.

60

Además, preferentemente, las dosis son las mismas, p. ej., dosis de aproximadamente 80 mg, administradas opcionalmente el día 1, el día 14 y, a continuación, cada 28 días. Además, las dosis pueden ser iguales, p. ej., dosis

65

de aproximadamente 150 mg, administradas opcionalmente el día 1, el día 14 y, a continuación, cada 28 días. En una realización adicional, las dosis son las mismas, p. ej., dosis de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 80 mg o dosis de aproximadamente 150 mg, administradas después del día 1, el día 28 y, a continuación, cada 28 días, eso significa en intervalos de 4 semanas.

En otras realizaciones de las realizaciones mencionadas en las secciones anteriores, la llamada "dosis de carga" se administra aproximadamente entre 7 y 21 días, p. ej., 10-18 días, preferentemente 14 días antes de la administración de la primera dosis descrita anteriormente. En realizaciones preferidas, la dosis de carga se administra 14 días antes de la primera dosis y comprende la misma cantidad o dos veces la cantidad de la dosis posterior. Por ejemplo, cuando la primera dosis inicial comprende 150 mg del anticuerpo neutralizante descrito en el presente documento o un fragmento del mismo, la dosis de carga es dos veces 150 mg. Opcionalmente, la dosis de carga puede ser mayor, p. ej., tres veces la cantidad de la primera dosis. La dosis de carga se puede administrar por vía subcutánea. La razón fundamental detrás de la administración de una dosis de carga a un paciente que la necesita es que se alcanzará un estado de equilibrio mucho más rápido.

La segunda dosis (ii) del anticuerpo neutralizante o un fragmento del mismo del régimen de dosificación descrito en el presente documento se puede administrar 7-21 días después de la administración de la primera dosis inicial, opcionalmente 10-15 días después de la administración de la primera dosis inicial. En una realización, la segunda dosis se administra el día 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 después de la administración de la primera dosis inicial, en particular, el día 14 después de la administración de la primera dosis inicial.

La segunda dosis (ii) del anticuerpo neutralizante o un fragmento del mismo del régimen de dosificación descrito en el presente documento también se puede administrar 21-35 días después de la administración de la primera dosis inicial, opcionalmente 25-30 días después de la administración de la primera dosis inicial. En una realización, la segunda dosis se administra el día 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 después de la administración de la primera dosis inicial, en particular, el día 28 después de la administración de la primera dosis inicial.

En realizaciones muy preferidas, el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo para su uso de acuerdo con la presente invención se usa en combinación con metotrexato a dosis prescritas convencionalmente (por ejemplo, como máximo 25 mg/semana, p. ej., de 7,5 mg a 25 mg/semana, más preferido de 15 mg a 25 mg/semana) u otros FARME no biológicos.

De acuerdo con la invención, el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional para su uso según la presente invención o cualquiera de las composiciones que comprenden el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo se formula para administración subcutánea. Esto significa, que la formulación tiene una viscosidad que permite la inyección subcutánea y requiere además que la concentración de principio activo sea suficientemente alta para inyectar una dosis terapéuticamente eficaz usando una inyección por dosis administrada teniendo en cuenta el cumplimiento del paciente.

Las dosis adicionales (d) pueden administrarse al paciente siempre que necesite un tratamiento y/o prevención de la AR o el dolor, o cualquier otra afección artrítica o dolorosa a la que se hace referencia en el presente documento. Por tanto, las dosis adicionales (d) se pueden administrar al paciente hasta una remisión total o parcial o el alivio de los síntomas de la enfermedad como se describe en el presente documento, una reducción de, p. ej., se logra la puntuación DAS28-CRP (véase más adelante) o la reducción del dolor EVA 25 (más adelante). Por ejemplo, se pueden administrar dosis adicionales (d) al paciente durante un período de al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10 semanas, al menos 12 semanas, al menos 15 semanas, al menos 18 semanas, al menos 21 semanas, al menos 24 semanas, al menos 30 semanas, al menos 36 semanas o durante un período de al menos 48 semanas, durante al menos 1 año o más.

Si el anticuerpo neutralizante o un fragmento del mismo se usa para la prevención de la AR, se pueden administrar dosis adicionales (d) al paciente siempre que se desee la prevención total o parcial de estas indicaciones o síntomas relacionados.

Debe entenderse que la administración del anticuerpo neutralizante o un fragmento del mismo también puede detenerse después de un cierto período de tratamiento con el anticuerpo neutralizante o un fragmento del mismo, después del cual los efectos deseados (tales como una reducción de la puntuación DAS28-CRP o dolor EVA) se han alcanzado. Esto se debe al hecho de que los efectos terapéuticos o preventivos del anticuerpo o fragmento del mismo pueden persistir durante un cierto período de tiempo después de que se haya detenido la administración. Tales "descansos de fármaco" (o "vacaciones de fármaco", "vacaciones de medicación", "interrupción estructurada del tratamiento" o "interrupción estratégica del tratamiento") puede reducir el riesgo de efectos adversos (es decir, relacionados con el tratamiento) y puede mantener la sensibilidad al anticuerpo neutralizante o fragmento del mismo, puede conducir a la recuperación de algunas funciones fisiológicas normales en el paciente o puede mejorar el cumplimiento del paciente.

El punto de tiempo para un descanso del fármaco puede variar de un paciente a otro y puede elegirse sobre la base

de la evaluación clínica del médico encargado del tratamiento. Esta evaluación clínica puede tener en cuenta la presencia y la extensión deseada de los efectos terapéuticos conseguidos mediante la administración del anticuerpo neutralizante o fragmento del mismo. Cualquier efecto definido en el presente documento con respecto al término "tratamiento" puede ser indicativo de que se puede hacer un descanso del fármaco.

En una realización de la invención, se realiza un descanso del fármaco cuando el paciente muestra una reducción sustancial de la puntuación inicial DAS28-CRP. La gravedad de la enfermedad suele definirse mediante el criterio de respuesta EULAR sobre la base del DAS28. DAS28 es la puntuación de actividad de la enfermedad en la que se evalúan 28 articulaciones del cuerpo para determinar la cantidad de articulaciones sensibles y la cantidad de articulaciones inflamadas. Cuando el cálculo de DAS28 incluye una medición de la proteína reactiva con C (CRP, *C-reactive protein*) en lugar de la velocidad de sedimentación globular (VSG), se denomina DAS28-CRP. Se cree que la CRP es una medida de inflamación más directa que la VSG y es más sensible a los cambios a corto plazo. La producción de CRP se asocia a la progresión radiológica en la AR y se considera al menos tan válida como la VSG para medir la actividad de la enfermedad de la AR.

DAS28-CRP > 5,1 indica una actividad intensa de la enfermedad. La actividad moderada de la enfermedad se caracteriza por un DAS28-CRP de > 3,2 y 5,1. La baja actividad de la enfermedad se caracteriza por un DAS28-CRP de <3,2. Un DAS28-CRP de menos de 2,6 indica remisión de la enfermedad. Por lo tanto, cuando se logra una mejora sustancial de este parámetro, p. ej., se logra una baja actividad de la enfermedad o la remisión de la enfermedad, se pueden comenzar unas vacaciones del fármaco. Como alternativa, cuando a un paciente se le diagnosticó inicialmente una enfermedad grave, el descanso del fármaco puede contemplarse cuando dicho paciente, después del tratamiento según la invención, alcanza un nivel bajo de enfermedad o remisión.

En otra realización, se pueden realizar vacaciones del fármaco al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses o al menos 12 meses después de la administración de la primera (o de carga) dosis (a). En otra realización más, se pueden realizar vacaciones del fármaco al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses o al menos 12 meses después de la administración de la segunda dosis (b). En una realización preferida, se realiza un descanso del fármaco después de un tratamiento mínimo de 6 meses de acuerdo con cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento.

Durante las vacaciones de fármaco, los parámetros clínicos del paciente (tal como el DAS28-CRP) se controlan a intervalos regulares, tal como mensualmente. Si los parámetros clínicos empeoran, p. ej., si el DAS28-CRP aumenta, el anticuerpo neutralizante o un fragmento del mismo debe administrarse nuevamente al paciente. En una realización, tal empeoramiento de los parámetros clínicos puede ser un aumento del DAS28-CRP medido al comienzo de las vacaciones del fármaco de aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 45 % o aproximadamente un 50 % o más, p. ej., a un DAS28-CRP de > 3,2, o en el caso de remisión de la enfermedad, a un DAS28-CRP de más de 2.6, o incluso más de 3.2.

Después de unas vacaciones del fármaco, el anticuerpo neutralizante o un fragmento del mismo se puede usar de nuevo de acuerdo con cualquier régimen de dosificación descrito en el presente documento.

En el presente documento se desvelan métodos de tratamiento de los síntomas de la AR en un sujeto, comprendiendo dichos métodos administrar una composición o un anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo como se ha definido anteriormente. De acuerdo con la divulgación, el sujeto es un sujeto humano, p. ej., un paciente humano.

Además se proporcionan, se proporcionan métodos de tratamiento del dolor en un sujeto, comprendiendo dichos métodos administrar una composición analgésica o un anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo como se ha definido anteriormente. En algunos casos, el sujeto es un sujeto humano, p. ej., un paciente humano.

En el presente documento se desvelan métodos de tratamiento de un sujeto que padece artritis reumatoide. De acuerdo con la divulgación, los métodos de tratamiento en un sujeto están asociados a artritis reumatoide leve, de leve a moderada, moderada, de moderada a grave o grave, p. ej., artritis reumatoide moderada, de moderada a grave o grave. La clasificación utilizada en el contexto de la presente invención se basa en los Criterios de clasificación de la artritis reumatoide 2010 ACR/EULAR (Arthritis & Rheumatism, Vol. 62, N.º 9, septiembre 2010, págs. 2569-2581). Estos criterios de clasificación, publicados conjuntamente por el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) establecen un valor en puntos entre 0 y 10. La gravedad de la enfermedad generalmente se define por el valor del DAS28. DAS28-CRP > 5,1 indica una actividad intensa de la enfermedad. La actividad moderada de la enfermedad se caracteriza por un DAS28-CRP de > 3,2 y 5,1. La baja actividad de la enfermedad se caracteriza por un DAS28-CRP de ≤3,2. Un DAS28-CRP de menos de 2,6 indica remisión de la enfermedad. Cuando el cálculo de DAS28 incluye una medición de la proteína reactiva con C (CRP, *C-reactive protein*) en lugar de la velocidad de sedimentación globular (VSG), se denomina DAS28-CRP. Se cree que la CRP es una medida de inflamación más directa que la VSG y es más sensible a los cambios a corto plazo. La producción de CRP se asocia a la progresión radiológica en la AR y se considera al menos tan válida como la VSG para medir la actividad de la enfermedad de la AR. Los métodos de la presente

invención inducen una remisión de la enfermedad o una mejoría por debajo de un valor de DAS28-CRP de $\leq 3,2$, preferentemente, de al menos 1,2.

5 El beneficio clínico de usar el anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo según la invención puede ser una mejora de al menos un 20 %, al menos un 50 % o al menos un 70 % de eficacia del tratamiento según lo determinado por los criterios ACR de 1987, es decir, el beneficio clínico puede ser lograr ACR 20, ACR 50 o ACR 70, respectivamente. El beneficio clínico comprende lograr una ACR 20 en al menos el 40, 50, 55, 60, 65 o 70 % de los pacientes. Puede comprender lograr una ACR 50 en al menos un 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o al menos un 40 % de los pacientes. Puede comprender lograr una ACR 70 en al menos un 5 %, 10 %, 15 % o 20 % de los pacientes con
10 AR insuficientemente controlada con MTX u otro tratamiento con uno o más FARME no biológicos.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates, para su uso en el tratamiento de la AR, en un paciente para proporcionar un beneficio clínico medido por una disminución de DAS28-CRP en más de 1,2 en 85 días, comprendiendo el
15 método administrar una composición que comprende el anticuerpo neutralizante de GM-CSF o un fragmento funcional del mismo al paciente, en donde se administra la composición, p. ej., a una dosis de 20 mg o 50 mg u 80 mg o 150 mg/mes después de dos inyecciones iniciales de la misma dosis el día uno y/o aproximadamente 14 días después mediante administración subcutánea.

20 De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates, para su uso en el tratamiento de la AR para proporcionar un beneficio clínico medido por una mejora de al menos ACR20, al menos ACR50 o al menos ACR70 en aproximadamente 7 semanas, comprendiendo el método administrar una composición que comprende el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo al paciente, en donde la composición se administra a una dosis de 20 mg o 50 mg o
25 de 80 mg o de 150 mg/mes después de dos inyecciones iniciales de la misma dosis el día uno y aproximadamente 14 días después, p. ej., administración subcutánea. Preferentemente, el efecto terapéutico es detectable preferentemente dentro de las 2, 3 o 4 semanas después del comienzo del tratamiento.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates, para su uso en el tratamiento de la AR para inducir la remisión de la AR en un paciente, medido por un DAS28-CRP de menos de 2,6, comprendiendo el método administrar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo al paciente, en donde la composición se administra mediante administración subcutánea y en donde el inicio de la remisión se observa después de aproximadamente 2 semanas, al menos después de 3 semanas, al menos después
30 de 4 semanas, al menos después de 5 semanas, al menos después de 6 semanas, al menos después de 8 semanas, al menos después de 10 semanas o al menos 12 semanas después de la administración inicial del anticuerpo neutralizante o fragmentos funcionales del mismo desvelados en el presente documento.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates, para su uso en el tratamiento de la AR, resultando en una mejora de la función física de un paciente con AR, según lo determinado por HAQ-DI, se usa en un método que comprende administrar una composición que comprende el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF al paciente, en donde la composición se administra a una dosis de 10-150 mg, p. ej., a una dosis de 10-30 mg, por ejemplo, 20 mg, o a una dosis de 50-150 mg, p. ej., a una dosis de 80 mg, o a una
45 dosis de 100-300 mg, p. ej., a una dosis de 150 mg, en 1 ml mensual mediante administración subcutánea, y en donde se logra una mejora en HAQ-DI en aproximadamente 2 semanas, al menos después de 3 semanas, al menos después de 4 semanas, al menos después de 5 semanas, al menos después de 6 semanas, al menos después de 8 semanas, al menos 10 semanas o al menos 12 semanas, p. ej., en donde la mejora es una reducción de al menos 0,25 en la puntuación HAQ-DI del paciente.

50 De acuerdo con los métodos de la presente invención, el tratamiento alivia el cansancio y/o las alteraciones del sueño asociadas al dolor (según se determina utilizando el factor Facit-Fatigue, la escala de sueño MOS o cualquier otra escala adecuada).

55 De acuerdo con la invención, los métodos de la presente invención, el tratamiento alivia el cansancio y/o las alteraciones del sueño (según se determina utilizando el factor Facit-Fatigue, la escala de sueño MOS u otros sistemas de clasificación para la evaluación de las alteraciones del sueño).

De acuerdo con los métodos de la presente invención, la administración de una composición o un anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo rara vez o solo induce mínimamente la formación de anticuerpos anti-fármaco, anticuerpos neutralizantes anti-fármaco, o aumentos de autoanticuerpos anti-GM-CSF nativos en comparación con el inicio del tratamiento, y al menos no induce tales anticuerpos hasta un punto en el que el tratamiento deba interrumpirse.

65 De acuerdo con los métodos de la presente invención, el tratamiento de la AR comprende la administración subcutánea de las composiciones descritas anteriormente o el anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del

mismo. Las composiciones, o el anticuerpo neutralizante o sus fragmentos funcionales de la presente invención pueden administrarse por vía subcutánea en los métodos de tratamiento de la invención de una enfermedad inflamatoria, p. ej., a dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, de 300 mg o más. Se contempla que las composiciones analgésicas, o el anticuerpo neutralizante o fragmentos funcionales del mismo de la presente invención se administren por vía subcutánea a dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, de 300 mg, en al menos 3, p. ej., al menos 5, p. ej., al menos 7 dosis durante un período de al menos 21 semanas. Es, sin embargo, posible administrar menos o más dosis de acuerdo con los requisitos específicos y las características del paciente (por ejemplo, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el sexo, la edad, el peso, otros fármacos utilizados, etc.). La duración del tratamiento puede ser de al menos 21 semanas, pero se contempla que los métodos terapéuticos de la invención se expongan mientras sea necesario. También se contempla que el MTX se administre al mismo tiempo de acuerdo con un régimen terapéutico estándar (por ejemplo, de 7,5 mg a 25 mg de MTX por semana como se sugiere en las Directrices de la Sociedad Británica de Reumatología de julio de 2000), por ejemplo, a una dosis de 7,5 a 25 mg/semana, de 15 a 25 mg/semana o de 7,5 a 15 mg/semana.

También es posible administrar las composiciones descritas en el presente documento, o el anticuerpo neutralizante o fragmentos funcionales del mismo durante cualquiera de los períodos de tiempo anteriores, pero con intervalos, p. ej., administrar las composiciones o principios activos durante 2, 3 o 4 semanas o 1, 2 o 3 meses y utilizar un intervalo de 2, 3 o 4 semanas o 1, 2 o 3 meses, donde no se administra ninguna composición. Al mismo tiempo, debe continuarse la administración de MTX a las dosis semanales indicadas anteriormente, opcionalmente acompañado de la administración suplementaria de ácido fólico/ácido folínico los días en que no se administra MTX.

25. De acuerdo con los métodos de la presente invención, la administración de cualquiera de las composiciones desveladas en el presente documento, o del anticuerpo neutralizante o fragmentos funcionales del mismo en un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., en un vehículo farmacéuticamente aceptable que permita la administración subcutánea. De acuerdo con los métodos de la presente invención, la administración de la composición o del anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo da como resultado aproximadamente $\geq 20\%$, aproximadamente $\geq 25\%$, aproximadamente $\geq 30\%$ $\geq 40\%$, o aproximadamente $> 50\%$ de reducción del dolor medido en la escala EVA de 100 mm después de 12 semanas.

De acuerdo con los métodos de la presente invención, la administración de la composición o del anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo da como resultado una vida media in vivo del principio activo de aproximadamente 2 a 4 semanas, p. ej., de aproximadamente 2 a 3 semanas después de la administración al paciente.

Es más, también es posible utilizar otros productos biológicos en combinación con las composiciones de la presente invención, por ejemplo, anticuerpos monoclonales dirigidos a CD20, por ejemplo, rituximab, o anticuerpos dirigidos a otras citocinas o receptores de citocinas, por ejemplo tocilizumab, que se dirige al receptor de IL-6, o anticuerpos que se dirigen al receptor de GM-CSF.

Las composiciones o medicamentos de acuerdo con la invención que comprenden los anticuerpos o fragmentos funcionales anteriores o usos de los mismos son realizaciones de la invención.

Las composiciones o medicamentos de acuerdo con la invención o kits que comprenden los anticuerpos o fragmentos funcionales anteriores o usos de los mismos son realizaciones de la invención.

Las composiciones o medicamentos que comprenden los anticuerpos o fragmentos funcionales anteriores o usos de los mismos son realizaciones de la invención.

Se contempla que los presentes métodos y composiciones pueden emplearse para el tratamiento del dolor de afecciones crónicas (incluida la inhibición de la progresión y/o la reversión del daño asociado a afecciones crónicas). Las afecciones crónicas incluyen, por ejemplo, afecciones artríticas, tales como artrosis, artritis reumatoide, 25 y artritis psoriásica. Por ejemplo, los presentes métodos y composiciones pueden usarse para tratar uno o más síntomas o signos de artrosis de la articulación, (tal como la cadera o la rodilla) o la espalda (por ejemplo, la zona lumbar). Las afecciones crónicas también incluyen, por ejemplo, afecciones asociadas a dolor o resultantes de dolor, tal como dolor crónico, incluido el dolor asociado al cáncer o derivado del mismo, de infección o del sistema nervioso (por ejemplo, dolor neurogénico, tal como dolor neurogénico periférico que sigue a la presión o estiramiento de un nervio periférico o raíz o que tiene su origen en un accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple o traumatismo, incluso de la médula espinal). Las afecciones crónicas también incluyen, por ejemplo, afecciones asociadas al dolor psicógeno o derivadas del mismo (por ejemplo, dolor que no se debe a una enfermedad o lesión pasadas o a un signo visible de daño dentro o fuera del sistema nervioso). Los presentes métodos y composiciones también se pueden emplear para el tratamiento del dolor de espalda de otras afecciones artríticas, incluyendo gota y espondiloartropatías (incluyendo espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artropatía psoriásica, espondilitis enteropática, artropatía juvenil o espondilitis anquilosante juvenil y artropatía reactiva). Los presentes métodos y

composiciones pueden usarse para el tratamiento del dolor de espalda por artritis infecciosa o postinfecciosa (incluida la artritis gonocócica, artritis tuberculosa, artritis viral, artritis por hongos, artritis sifilítica y enfermedad de Lyme).

La divulgación proporciona métodos de tratamiento del dolor en un sujeto, en donde el dolor está asociado a una enfermedad autoinmunitaria, p. ej., artritis reumatoide. De acuerdo con la divulgación, los métodos de tratamiento del dolor en un sujeto están asociados a artritis reumatoide leve, de leve a moderada, moderada, de moderada a grave o grave, p. ej., artritis reumatoide moderada, de moderada a grave o grave. La clasificación utilizada en el contexto de la presente invención se basa en los Criterios de clasificación de la artritis reumatoide 2010 ACR/EULAR (Arthritis & Rheumatism, Vol. 62, N.º 9, septiembre 2010, págs. 2569-2581). Estos criterios de clasificación, publicados conjuntamente por el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) establecen un valor en puntos entre 0 y 10. La gravedad de la enfermedad suele definirse mediante el criterio de respuesta EULAR sobre la base del DAS28. DAS28-CRP > 5,1 indica una actividad intensa de la enfermedad. La actividad moderada de la enfermedad se caracteriza por un DAS28-CRP de > 3,2 y 5,1. La baja actividad de la enfermedad se caracteriza por un DAS28-CRP de ≤ 3,2. Un DAS de menos de 2,6 indica remisión de la enfermedad. Un DAS28-CRP entre 2,6 y 3,2 indica una baja actividad de la enfermedad. DAS28 es la puntuación de actividad de la enfermedad en la que se evalúan 28 articulaciones del cuerpo para determinar la cantidad de articulaciones sensibles y la cantidad de articulaciones inflamadas. Cuando el cálculo de DAS28 incluye una medición de la proteína reactiva con C (CRP, *C-reactive protein*) en lugar de la velocidad de sedimentación globular (VSG), se denomina DAS28-CRP. Se cree que la CRP es una medida de inflamación más directa que la VSG y es más sensible a los cambios a corto plazo. La producción de CRP se asocia a la progresión radiológica en la AR y se considera al menos tan válida como la VSG para medir la actividad de la enfermedad de la AR. Los métodos de la presente invención inducen una remisión de la enfermedad o una mejoría por debajo de un valor de DAS28-CRP de ≤ 3,2.

Descripción de la invención

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso un conjunto de criterios para clasificar la AR. Los criterios comúnmente utilizados son los criterios revisados de ACR 1987. El diagnóstico de AR de acuerdo con los criterios de ACR requiere que el paciente satisfaga un número mínimo de criterios enumerados, tales como recuentos de articulaciones sensibles o inflamadas, rigidez, dolor, indicaciones radiográficas y medición del factor reumatoide sérico. ACR 20, ACR 50 y ACR 70 son medidas de uso común para expresar la eficacia de la terapia de la AR, particularmente en ensayos clínicos. ACR 20 representa una mejora del 20 % en los criterios ACR medidos. De forma análoga, ACR 50 representa una mejora del 50 % en los criterios ACR medidos y ACR 70 representa una mejora del 70 % en los criterios ACR medidos. En realizaciones preferidas de la presente invención, el anticuerpo neutralizante o fragmentos funcionales del mismo alcanzan un ACR de al menos 20, p. ej., al menos 30, p. ej., al menos 40, 50, 60 o 70.

Una medida de discapacidad notificada de un paciente individual en pacientes con AR es el Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (HAQ-DI). Las puntuaciones HAQ-DI representan la función física en términos de la capacidad informada del paciente para realizar las tareas diarias, incluyendo el nivel de dificultad que experimentan al llevar a cabo la actividad. Al registrar la capacidad de los pacientes para realizar las actividades diarias, la puntuación HAQ-DI se puede utilizar como una medida de su calidad de vida.

El beneficio clínico como se describe en el presente documento puede comprender uno cualquiera o más de los siguientes resultados.

El beneficio clínico puede ser una disminución de DAS28-CRP en más de 1,2. La reducción de DAS28-CRP se puede lograr en al menos un 40 %, al menos un 50 % o al menos un 60 % de los pacientes tratados. El beneficio clínico puede comprender un aumento de la proporción de pacientes que logran una disminución de DAS28-CRP en más de 1,2, en comparación con los pacientes de control que no se tratan con el anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo como se usa de acuerdo con la invención.

El beneficio clínico puede comprender la remisión de la AR. Normalmente, la remisión está definida por un DAS28-CRP de menos de 2,6. En pacientes tratados como se describe en el presente documento, el tiempo hasta el inicio de la remisión puede reducirse en comparación con los pacientes que no son tratados con un anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo de acuerdo con la invención, el tiempo hasta la remisión puede reducirse. También es de beneficio clínico lograr una baja actividad de la enfermedad en aquellos pacientes en los que no se logra la remisión.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates, para su uso en el tratamiento de mejora de los criterios de ACR medibles radiográficamente, preferentemente, el anticuerpo neutralizante o fragmentos funcionales del mismo logran un ACR de al menos 20, p. ej., al menos 30, p. ej., al menos 40, 50, 60 o 70.

El beneficio clínico de usar el anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo según la invención puede ser

una mejora de al menos un 20 %, al menos un 50 % o al menos un 70 % de eficacia del tratamiento según lo determinado por los criterios ACR de 1987, es decir, el beneficio clínico puede ser lograr ACR 20, ACR 50 o ACR 70, respectivamente. El beneficio clínico comprende lograr una ACR 20 en al menos el 40, 50, 55, 60, 65 o 70 % de los pacientes. Puede comprender lograr un ACR 50 en al menos el 20, 25, 30, 35 o 40 % de los pacientes. Puede comprender lograr una ACR 70 en al menos un 5 %, 10 %, 15 o 20 % de los pacientes con AR insuficientemente controlada con el tratamiento con MTX solo, o pacientes con AR insuficientemente controlada con el tratamiento con MTX y el tratamiento con anti-TNF.

Una forma de beneficio clínico que es de particular valor para los pacientes con AR es una mejora en su capacidad para realizar las actividades diarias. Los métodos de la invención pueden comprender una mejora en la discapacidad autoevaluada por el paciente medida mediante el Cuestionario de Evaluación de la Salud, conocido como HAQ-DI. El HAQ-DI evalúa las siguientes categorías: vestirse y afeitarse, levantarse, comer, caminar, la higiene personal, alcanzar, la prensión, actividades diarias comunes. Los pacientes informan de la dificultad que tienen para realizar algunas de estas actividades. Cada pregunta cuestiona en una escala que va de 0 a 3 si las categorías se pueden realizar sin ninguna dificultad (escala 0) o no se pueden hacer en absoluto (escala 3) (Ramey DR, Fries JF, Singh G. The Health Assessment Questionnaire 1995-status and review. En: Quality of Life and pharmacoeconomics in clinical trials. Segunda edición. Editado por B Spilker. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996). Los métodos que comprenden proporcionar un beneficio clínico a un paciente con AR, en los que el beneficio clínico comprende mejorar la función física de un paciente con AR según lo determinado por el HAQ-DI, y composiciones y kits para su uso en tales métodos, son todos aspectos de la invención. El beneficio clínico puede comprender mejorar la función física de un paciente con AR según lo determinado mediante el HAQ-DI. Preferentemente, se logra una mejora estadísticamente significativa en el HAQ-DI en un plazo de doce, diez, ocho o seis semanas desde el inicio del tratamiento según la invención, p. ej., en un plazo de cuatro semanas o en un plazo de dos semanas. La mejora puede ser al menos una mejora de 0,25 en el HAQ-DI, es decir, una reducción de 0,25 o más en la puntuación del HAQ-DI del paciente. Preferentemente, la mejora es al menos una mejora de 0,30, 0,40 o 0,45 en la puntuación del HAQ-DI. La mejora se mide generalmente con referencia a la puntuación del HAQ-DI promedio basal del paciente antes del tratamiento con un inhibidor de acuerdo con la invención. Cuando se trata a un grupo de pacientes, la mejora se puede observar en al menos el 50 %, al menos el 60 % o al menos el 70 % de los pacientes tratados. El beneficio clínico se puede lograr antes en pacientes tratados en comparación con pacientes que no son tratados con un inhibidor de acuerdo con la invención. Por ejemplo, los pacientes que son tratados con un inhibidor de acuerdo con la invención en combinación con metotrexato pueden lograr un beneficio clínico antes que los pacientes tratados con metotrexato solo. El tiempo hasta el inicio de la respuesta, o el período de tratamiento antes de que se logre el beneficio clínico, puede disminuirse en al menos en un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 % o al menos un 50 % en comparación con los pacientes que no son tratados con el inhibidor. Preferentemente, el beneficio clínico se logra en un plazo de 85 días. Por tanto, por ejemplo, el DAS28-CRP puede reducirse en más de 1,2 en 85 días. Más preferentemente, el inicio de la respuesta ocurre en un plazo de 2 semanas. Por tanto, el beneficio clínico se puede lograr dentro en un plazo de 14 días de tratamiento con el anticuerpo neutralizante de acuerdo con la invención o un fragmento funcional del mismo.

Los pacientes pueden controlarse durante y/o después de un ciclo de tratamiento con el inhibidor, para evaluar el nivel de beneficio clínico, por ejemplo midiendo el DAS28-CRP y/o determinando el beneficio clínico de acuerdo con los criterios ACR y/o midiendo el HAQ-DI. El método puede comprender determinar que se logra el beneficio clínico, p. ej., que la reducción especificada en el DAS28-CRP y/o el logro de ACR20, ACR50 o ACR70 se cumplen, y/o que se mejora la puntuación del HAQ-DI.

De acuerdo con la presente divulgación, el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates, para su uso en el tratamiento del dolor que emana de una enfermedad inflamatoria, p. ej., AR, en un paciente para proporcionar un beneficio clínico medido por una disminución de DAS28-CRP en más de 1,2 en 85 días, comprendiendo el método administrar una composición que comprende el anticuerpo neutralizante de GM-CSF o un fragmento funcional del mismo al paciente, en donde la composición se administra a una dosis de 20 mg o 50 mg u 80 mg o 150 mg/mes después de dos inyecciones iniciales de la misma dosis el día d0 y aproximadamente 14 días después mediante administración subcutánea.

En el presente documento se desvela el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates, para su uso en el tratamiento del dolor que emana de una enfermedad inflamatoria, p. ej., AR, para proporcionar un beneficio clínico medido por una mejora de al menos ACR50 o al menos ACR70 en aproximadamente 7 semanas, comprendiendo el método administrar una composición que comprende el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo al paciente, en donde la composición se administra a una dosis de 20 mg o 50 mg o de 80 mg o de 150 mg/mes después de dos inyecciones iniciales de la misma dosis el día d0 y aproximadamente 14 días después mediante administración parenteral, p. ej., administración subcutánea.

En el presente documento se desvela el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates, para su uso en el tratamiento del dolor que emana de una enfermedad inflamatoria, p. ej., AR, para inducir la remisión de la AR en un paciente, medido por un DAS28-CRP de menos de 2,6, comprendiendo el método administrar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz

del anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo al paciente, en donde la composición se administra por administración subcutánea y en donde el inicio de la remisión se observa después de aproximadamente 12 semanas después de la administración inicial del anticuerpo neutralizante o fragmentos funcionales desvelados en el presente documento.

En el presente documento se desvela el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF de primates, para su uso en el tratamiento del dolor que emana de una enfermedad inflamatoria, p. ej., AR, resultando en una mejora de la función física de un paciente con AR, según lo determinado por HAQ-DI, se usa en un método que comprende administrar una composición que comprende el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se une específicamente al GM-CSF al paciente, en donde la composición se administra a una dosis de 10-150 mg, p. ej., a una dosis de 10-30 mg, por ejemplo, 20 mg, o a una dosis de 50-150 mg, p. ej., a una dosis de 80 mg, o a una dosis de 100-300 mg, p. ej., a una dosis de 150 mg, en 1 ml mensual por administración subcutánea y en donde se logra una mejora en el HAQ-DI en doce semanas, p. ej., en donde la mejora es una reducción de al menos 0,25 en la puntuación HAQ-DI del paciente.

De acuerdo con la presente invención, los métodos de acuerdo con la presente invención para el tratamiento de sujetos que tienen artritis reumatoide moderada, de moderada a grave o grave, son especialmente adecuados para pacientes que no están suficientemente controlados con metotrexato (MTX) solo o con MTX en combinación con al menos otro FARME químico y/o al menos un inhibidor del TNF.

Dentro del contexto de la presente invención, "AR insuficientemente controlada" significa que no se alcanza un estado de baja actividad de la enfermedad ($\text{DAS28CRP} \leq 3,2$) o que no se consigue la remisión ($\text{DAS28CRP} < 2,6$) después de aproximadamente 12 a 24 semanas. En una característica adicional puede ser, que tampoco se identifica en la radiografía ninguna inhibición de la progresión de la destrucción articular (solo se controla después de ½ año y, a continuación, cada 1 año).

Los pacientes que se van a tratar de acuerdo con la invención pueden tener una forma de AR leve, de leve a moderada, moderada, de moderada a grave o grave. En realizaciones preferidas de tratamientos de la presente invención, los pacientes tienen una actividad de la enfermedad moderada, de moderada a grave o grave. Estos pacientes son generalmente mayores de 18 años, p. ej., de 18 a 30 años o de 30 a 40 años, o de 40 a 50 años, o mayores de 50 años. En otra realización, los pacientes pueden ser pacientes menores de edad.

Conforme a la distribución de las puntuaciones en la escala analógica visual (EVA) del dolor en pacientes posquirúrgicos (artroplastia de rodilla, histerectomía o miomectomía laparoscópica) que describieron la intensidad del dolor postoperatorio como nada de dolor, leve, moderado o intenso, Se han recomendado los siguientes puntos de corte en la EVA del dolor: sin dolor (0-4 mm), dolor leve (5-44 mm), dolor moderado (45-74 mm) y dolor intenso (75-100 mm) (Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. J Pain 2003;4:407-14; Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol. Septiembre-octubre de 2005; 23 (5 Suppl 39): S77-84).

Los pacientes pueden controlarse durante y/o después de un ciclo de tratamiento con el inhibidor, evaluar el nivel de intensidad de la rigidez matutina en la EVA mediante la escala visual analógica (EVA) para evaluar la intensidad de la rigidez matutina en una línea horizontal de 10 cm con 0 = ninguna a la izquierda y 10 = muy intensa a la derecha.

Se descubrió que la medición de la rigidez matutina en pacientes con AR mediante una EVA para determinar la intensidad es una medida de criterios de evaluación sensible. Especialmente en los ensayos clínicos en los que se evalúan los efectos de una terapia dirigida a la reducción de la rigidez matutina, la evaluación de la rigidez matutina mediante una EVA para determinar la intensidad parece ser un instrumento útil. (Vliet Vlieland TP, Zwiderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Measurement of morning stiffness in rheumatoid arthritis clinical trials. J Clin Epidemiol. Julio de 1997;50(7):757-63).

Los pacientes pueden controlarse durante y/o después de un ciclo de tratamiento con el inhibidor, para evaluar el nivel de cansancio EVA mediante una Escala Analógica Visual para Evaluar la Intensidad del Cansancio (EVA-F) que consiste en 18 puntos relacionados con el cansancio y la energía. Cada línea tiene 100 mm de longitud. Cansancio (puntos 1-5 y 11-18) y energía (puntos 6-10) (Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. Arthritis Rheum. 2007 Apr 15; 57(3):429-39).

Los pacientes pueden controlarse durante y/o después de un ciclo de tratamiento con el inhibidor, para evaluar el nivel de dolor neuropático mediante el uso de un cuestionario de dolor neuropático, la versión de autoinforme de la escala de dolor de Leeds de los Síntomas y Signos Neuropáticos (S-LANSS: Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. J Pain. 2005 Mar;6(3):149-58).

Dolor insuficientemente controlado significa, que el dolor asociado a la AR no se alivia cuando el paciente recibe tratamiento con MTX solo o con MTX en combinación con otros FARME químicos o un inhibidor del TNF.

En el presente documento se desvela el tratamiento del dolor en relación con enfermedades articulares inflamatorias y degenerativas seleccionadas de la lista que comprende, artritis reumatoide, LES, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil o artrosis, incluyendo dolor musculoesquelético y también neuropático. El dolor neuropático puede estar presente en pacientes con cualquiera de las indicaciones anteriores en ausencia de signos concomitantes de inflamación.

Se contempla que los métodos y composiciones desvelados pueden emplearse para el tratamiento del dolor de afecciones crónicas (incluida la inhibición de la progresión y/o la reversión del daño asociado a afecciones crónicas). Las afecciones crónicas incluyen, por ejemplo, afecciones artríticas, tales como artrosis, artritis reumatoide y artritis psoriásica. Por ejemplo, los presentes métodos y composiciones pueden usarse para tratar uno o más síntomas o signos de artrosis de la articulación, (tal como la cadera o la rodilla) o la espalda (por ejemplo, la zona lumbar). Las afecciones crónicas también incluyen, por ejemplo, afecciones asociadas a dolor o resultantes de dolor, tal como dolor crónico, incluido el dolor asociado al cáncer o derivado del mismo, de infección o del sistema nervioso (por ejemplo, dolor neurogénico, tal como dolor neurogénico periférico que sigue a la presión o estiramiento de un nervio periférico o raíz o que tiene su origen en un accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple o traumatismo, incluso de la médula espinal). Las afecciones crónicas también incluyen, por ejemplo, afecciones asociadas al dolor psicógeno o derivadas del mismo (por ejemplo, dolor que no se debe a una enfermedad o lesión pasadas o a un signo visible de daño dentro o fuera del sistema nervioso). Los presentes métodos y composiciones también se pueden emplear para el tratamiento del dolor de espalda de otras afecciones artríticas, incluyendo gota y espondiloartropatías (incluyendo espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artropatía psoriásica, espondilitis enteropática, artropatía juvenil o espondilitis anquilosante juvenil y artropatía reactiva).

Los métodos y composiciones desvelados pueden usarse para el tratamiento del dolor de espalda por artritis infecciosa o postinfecciosa (incluidas artritis gonocócica, artritis tuberculosa, artritis viral, artritis por hongos, artritis sifilítica y enfermedad de Lyme).

En una realización preferida adicional de los métodos de la presente invención, el tratamiento alivia el cansancio y/o las alteraciones del sueño asociadas al dolor (según se determine utilizando la escala del sueño MOS o cualquier otra escala adecuada). Destinada a evaluar el alcance de los problemas del sueño, la escala del sueño MOS mide seis dimensiones del sueño, incluidos el inicio, mantenimiento (por ejemplo, permanecer dormido), cantidad, adecuación, somnolencia (p. ej., somnolencia) y problemas respiratorios (p. ej., dificultad para respirar, ronquidos) (Hays RD, Stewart AL. Sleep measures. En Stewart AL y Ware JE. (eds.), Measuring Functioning and Well-being: The Medical Outcomes Study Approach. Durham, NC: Duke University Press, 1992, pág. 235-259).

De acuerdo con los métodos de la presente invención, la experiencia media de dolor del paciente se reduce durante al menos 1 año después del inicio del tratamiento (según lo determine el paciente utilizando el Cambio Medio en el dolor EVA).

De acuerdo con los métodos de la presente invención, los daños estructurales en las articulaciones no avanzan durante al menos 1 año después del inicio del tratamiento según se determina usando rayos X para determinar la puntuación de erosión o el estrechamiento del espacio articular en comparación con los parámetros correspondientes antes del inicio del tratamiento de la invención.

De acuerdo con los métodos de la presente invención, la actividad de la enfermedad (DAS28-CRP) después de al menos 12 semanas después del inicio del tratamiento, p. ej., se reduce al menos 24 semanas después del inicio del tratamiento.

Valores principales de eficacia:

DAS28-CRP

- CRP, Proteína reactiva con C a medir en suero
- Recuento de articulaciones sensibles (TJC) 28 articulaciones
- Recuento de articulaciones inflamadas (SJC) 28 articulaciones
- Evaluación global EVA de la actividad de la enfermedad de los pacientes en una escala analógica visual

De acuerdo con los métodos de la presente invención, los niveles séricos contienen el 50 % del anticuerpo anti-GM-CSF de primates o fragmento funcional del mismo al menos 7 días, al menos 14 días, al menos 21 días, p. ej., al menos 28 días después de la última administración de una composición que comprende el anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo según la invención. En general, el suero contiene aproximadamente el 50 % del anticuerpo anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo 28 días después de la última administración. Preferentemente, el suero contiene el 50 % del anticuerpo anti-GM-CSF de primate o fragmento funcional del mismo 21 días después de la última administración. La semivida del anticuerpo anti-GM-CSF de primate puede ser de al menos 21 días o de al menos aproximadamente 25 días o más.

De acuerdo con los métodos de la presente invención, en los métodos, el tratamiento alivia el cansancio asociado al

dolor y/o las alteraciones del sueño determinadas como cansancio EVA en la escala de sueño MOS.

De acuerdo con los métodos de la presente invención, en los métodos, los síntomas de dolor del paciente remiten durante al menos 1 año después del inicio del tratamiento.

5 De acuerdo con los métodos de la presente invención, en los métodos los datos estructurales en las articulaciones no avanzan durante al menos 1 año después del inicio del tratamiento.

10 De acuerdo con los métodos de la presente invención, la actividad de la enfermedad (DAS28CRP) después de al menos 12 semanas después del inicio del tratamiento, p. ej., se reduce al menos 24 semanas después del inicio del tratamiento.

15 En realizaciones adicionales, se pueden medir los siguientes parámetros clínicos: instrucción de la herramienta ePRO, dolor EVA ePRO; cansancio EVA, rigidez matutina EVA; puntuación S-LANSS; cuestionario de dolor neuropático; rayos X de la articulación, RAID + brotes, SF-36v2. Estos PRO se evaluarán diariamente para investigar el efecto sobre el dolor (con la excepción de rayos X, Raid y SF-36).

20 De acuerdo con los métodos de la presente divulgación, el tratamiento del dolor comprende la administración subcutánea de las composiciones analgésicas descritas anteriormente o el anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo. Las composiciones analgésicas o el anticuerpo neutralizante o fragmentos funcionales del mismo de la presente divulgación se pueden administrar por vía subcutánea en los métodos desvelados de tratamiento del dolor, p. ej., a dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, de 300 mg o más. Se prefiere que las composiciones analgésicas o el anticuerpo neutralizante o fragmentos

25 funcionales del mismo de la presente invención se administren por vía subcutánea a dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, de 300 mg, en al menos 3, p. ej., al menos 5, p. ej., al menos 7 dosis durante un período de al menos 21 semanas. Es, sin embargo, posible administrar menos o más dosis de acuerdo con los requisitos específicos y las características del paciente (por ejemplo, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el sexo, la edad, el peso, otros fármacos utilizados, etc.). La duración del tratamiento puede ser de al menos 21 semanas, pero se contempla que los métodos terapéuticos de la invención se expongan mientras sea necesario. También se contempla que el MTX se administre al mismo tiempo de acuerdo con un régimen terapéutico estándar (por ejemplo, de 7,5 mg a 25 mg de MTX por semana como se sugiere en las Directrices de la Sociedad Británica de Reumatología de julio de 2000), por ejemplo, a una dosis de 7,5 a 15 mg/semana.

35

También es posible administrar las composiciones analgésicas desveladas en el presente documento del anticuerpo neutralizante o fragmentos funcionales del mismo durante cualquiera de los períodos de tiempo anteriores, pero con intervalos, p. ej., administrar las composiciones o principios activos durante 2, 3 o 4 semanas o 1, 2 o 3 meses y utilizar un intervalo de 2, 3 o 4 semanas o 1, 2 o 3 meses, cuando no se administra una composición analgésica. Al mismo tiempo, debe continuarse la administración de MTX a las dosis semanales indicadas anteriormente, opcionalmente acompañado de la administración suplementaria de ácido fólico/ácido folínico los días en que no se administra MTX.

40

45 De acuerdo con los métodos de la presente invención, los anticuerpos neutralizantes contra GM-CSF o fragmentos funcionales de los mismos se administran de acuerdo con los regímenes expuestos en las reivindicaciones adjuntas.

De acuerdo con los métodos de la presente invención, la administración de cualquiera de los anticuerpos neutralizantes desvelados en el presente documento o fragmentos funcionales de los mismos en un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., en un vehículo farmacéuticamente aceptable que permita la administración subcutánea.

50

De acuerdo con los métodos de la presente invención, la administración o el anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo da como resultado aproximadamente $\geq 20\%$, aproximadamente $\geq 25\%$, aproximadamente $\geq 30\%$, $\geq 40\%$ o aproximadamente $\geq 50\%$ de reducción del dolor medido en la escala EVA de 100 mm después de 12 semanas.

55

De acuerdo con los métodos de la presente invención, la administración del anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo da como resultado aproximadamente ≥ 20 puntos, aproximadamente ≥ 25 puntos, aproximadamente ≥ 30 puntos, aproximadamente ≥ 40 puntos o aproximadamente > 50 puntos de reducción del dolor según la escala EVA de 100 mm después de 12 semanas.

60

De acuerdo con los métodos de la presente invención, la administración del anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo da como resultado una semivida *in vivo* del principio activo de aproximadamente 2 a 6 semanas, p. ej., de aproximadamente 3 a 4 semanas después de la administración al paciente.

65

En el presente documento se desvela un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo que se

une específicamente al GM-CSF de primate y lo neutraliza.

La expresión "se une específicamente" o expresiones relacionadas como "unión específica", "unión específicamente", "aglutinante específico", etc., como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad del anticuerpo monoclonal humano o fragmento funcional del mismo para discriminar entre GM-CSF de primate y cualquier número de otros antígenos potenciales diferentes de GM-CSF de primate hasta tal punto que, de un grupo de una pluralidad de diferentes antígenos como posibles socios de unión, solo el GM-CSF de primate está unido o se une de forma significativa. Dentro del significado de la invención, el GM-CSF de primates está "significativamente" unido cuando, de entre un grupo de una pluralidad de diferentes antígenos igualmente accesibles como posibles socios de unión, el GM-CSF de primate se une al menos 10 veces, p. ej., 50 veces, p. ej., 100 veces o más con más frecuencia (en un sentido cinético) que cualquier otro antígeno diferente al GM-CSF de primate. Estas medidas cinéticas se pueden realizar en un aparato Biacore.

Como se usa en el presente documento, "neutralización", "neutralizante", "neutralizante" y variantes gramaticalmente relacionadas de la misma se refieren a la atenuación parcial o completa del efecto o efectos biológicos de GM-CSF. Tal atenuación parcial o completa del o los efectos biológicos del GM-CSF resulta de la modificación, interrupción y/o anulación de la transducción de señales mediada por GM-CSF, como se manifiesta, por ejemplo, en la alteración de la activación de las células, p. ej., neuronas, en particular neuronas nociceptivas, señalización intracelular, proliferación celular o liberación de sustancias solubles, regulación ascendente o descendente de la activación de genes intracelulares, por ejemplo, el que da como resultado la expresión de receptores de superficie para ligandos distintos de GM-CSF. Como entenderá un experto en la materia, existen múltiples modos de determinar si un agente, por ejemplo, un anticuerpo en cuestión o un fragmento funcional del mismo debe clasificarse como neutralizante. A modo ejemplo, esto se puede lograr mediante una prueba *in vitro* estándar que se realiza generalmente de la siguiente manera: En un primer experimento de proliferación, una línea celular, cuyo grado de proliferación se sabe que depende de la actividad de GM-CSF, se incuba en una serie de muestras con concentraciones variables de GM-CSF, tras la cual se mide el grado de proliferación de la línea celular de incubación. A partir de esta medida, se determina la concentración de GM-CSF que permite la mitad de la proliferación máxima de las células. A continuación, se realiza un segundo experimento de proliferación empleando en cada una de una serie de muestras el mismo número de células que se utilizó en el primer experimento de proliferación, la concentración de GM-CSF determinada anteriormente y, esta vez, concentraciones variables de un anticuerpo o fragmento funcional del mismo sospechoso de ser un neutralizante de GM-CSF. La proliferación celular se mide de nuevo para determinar la concentración de anticuerpo o fragmento funcional del mismo suficiente para efectuar la inhibición del crecimiento semimáximo. Si el gráfico resultante de inhibición del crecimiento frente a la concentración de anticuerpo (o fragmento funcional del mismo) tiene forma sigmoidea, que da como resultado una disminución de la proliferación celular con una concentración creciente de anticuerpo (o fragmento funcional del mismo), entonces, se ha efectuado cierto grado de inhibición del crecimiento dependiente de anticuerpos, es decir, la actividad de GM-CSF se ha neutralizado hasta cierto punto. En tal caso, el anticuerpo o fragmento funcional del mismo puede considerarse un "neutralizante" en el sentido de la presente invención. Un ejemplo de una línea celular, cuyo grado de proliferación se sabe que depende de la actividad de GM-CSF, es la línea celular TF-1, como se describe en Kitamura, T. *et al.* (1989). *J Cell Physiol* 140, 323-34. Como entiende una persona normalmente experta en la materia, el grado de proliferación celular no es el único parámetro por el cual se puede establecer la capacidad neutralizante. Por ejemplo, la medición del nivel de moléculas de señalización (por ejemplo, citocinas), cuyo nivel de secreción depende de GM-CSF, puede utilizarse para identificar un posible neutralizante de GM-CSF.

Otros ejemplos de líneas celulares que pueden usarse para determinar si un anticuerpo en cuestión o un fragmento funcional del mismo es un neutralizante de la actividad de GM-CSF de primate incluyen AML-193 (Lange, B. *et al.* (1987). *Blood* 70, 192-9); GF-D8 (Rambaldi, A. *et al.* (1993). *Blood* 81, 1376-83); GM/SO (Oez, S. *et al.* (1990). *Experimental Hematology* 18, 1108-11); M07E (Avanzi, G. C. *et al.* (1990). *Journal of Cellular Physiology* 145, 458-64); TALL-103 (Valtieri, M. *et al.* (1987). *Journal of Immunology* 138, 4042-50); UT-7 (Komatsu, N. *et al.* (1991). *Cancer Research* 51, 341-8).

Como se usa en el presente documento, Los FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) designan un grupo de fármacos sintéticos (no biológicos) que se utilizan convencionalmente en el tratamiento de la AR para ralentizar la progresión de la enfermedad. Con frecuencia, el término se usa para distinguir los medicamentos de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y los esteroides. Ejemplos de FARME, compuestos antifolato, tales como metotrexato (MTX), hidroxiclороquina, auranofina, azatioprina, cloroquina, ciclosporina A, D-penicilamina, leflunomida, minociclina, sulfasalzina y otros. De acuerdo con la invención, el MTX es el FARME generalmente utilizado en terapia de combinación con los anticuerpos neutralizantes descritos en el presente documento o fragmentos funcionales de los mismos de GM-CSF.

Como se usa en el presente documento, la expresión "productos biológicos" designa fármacos que se han producido utilizando métodos biotecnológicos, p. ej., anticuerpos terapéuticos tales como adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab y otros.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de TNF" designa un fármaco biológico que se dirige específicamente al TNF α o a un receptor de TNF α . Los fármacos que se dirigen al TNF son, por ejemplo, los

mencionados anteriormente adalimumab, etanercept, golimumab o infliximab.

Es más, también es posible utilizar otros productos biológicos en combinación con las composiciones analgésicas de la presente invención, por ejemplo, anticuerpos monoclonales dirigidos a CD20, por ejemplo, rituximab, o anticuerpos dirigidos a otras citocinas o receptores de citocinas, por ejemplo tocilizumab, que se dirige al receptor de IL-6, o anticuerpos que se dirigen al receptor de GM-CSF, anti-IL 17.

El dolor se puede analizar en varios modelos animales (J.S. Mogil, Nature Reviews Neuroscience, 2009, 10 de abril (4): 283-294). Se analizó la actividad de los anticuerpos de roedores dirigidos a GM-CSF en ratones con artrosis inducida experimentalmente (documento WO2010/071923). En contraste con los anticuerpos de roedores usados en animales en el modelo de artrosis, el anticuerpo humano o fragmento funcional del mismo según la invención es monoclonal. Como se usa en el presente documento, el término "monoclonal" debe entenderse que tiene el significado que se le atribuye normalmente en la técnica, a saber, un anticuerpo (o su correspondiente fragmento funcional) que surge de un solo clon de una célula productora de anticuerpos, tal como un linfocito B, y que reconoce un solo epítipo en el antígeno unido.

Es particularmente difícil preparar anticuerpos humanos que sean monoclonales. En contraste con las fusiones de linfocitos B murinos con líneas celulares inmortalizadas, las fusiones de linfocitos B humanos con líneas celulares inmortalizadas no son viables. Por tanto, el anticuerpo monoclonal humano de la invención es el resultado de superar importantes obstáculos técnicos que generalmente se reconoce que existen en el campo de la tecnología de anticuerpos. La naturaleza monoclonal del anticuerpo lo hace particularmente adecuado para su uso como agente terapéutico, dado que dicho anticuerpo existirá como una sola especie molecular homogénea que puede caracterizarse bien y fabricarse y purificarse de forma reproducible. Estos factores dan como resultado un producto cuya actividad biológica se puede predecir con un alto nivel de precisión, muy importante si dicha molécula va a obtener la aprobación regulatoria para la administración terapéutica en seres humanos.

Es especialmente importante que el anticuerpo monoclonal (o el correspondiente fragmento funcional) según la invención sea un anticuerpo humano (o el correspondiente fragmento funcional). Al contemplar un agente de anticuerpo destinado a la administración terapéutica a seres humanos, es muy ventajoso que este anticuerpo sea de origen humano. Tras la administración a un paciente humano, lo más probable es que un anticuerpo humano o un fragmento funcional del mismo no provoque una fuerte respuesta inmunogénica por parte del sistema inmunitario del paciente, es decir, no será reconocido como "extraño", es decir, una proteína no humana. Esto significa que no se generarán anticuerpos del hospedador, es decir del paciente, contra el anticuerpo terapéutico que, de otro modo, bloquearía la actividad del anticuerpo terapéutico y/o aceleraría la eliminación del anticuerpo terapéutico del cuerpo del paciente, impidiendo así que ejerciera su efecto terapéutico deseado.

El término anticuerpo "humano" como se usa en el presente documento debe entenderse que significa que el anticuerpo de la invención, o su fragmento funcional, comprende (una) secuencia(s) de aminoácidos contenidas en el repertorio de anticuerpos de la línea germinal humana. Para los propósitos de la definición en el presente documento, un anticuerpo, o su fragmento funcional, por lo tanto, puede considerarse humano si consiste en tal (una) secuencia(s) de aminoácidos de la línea germinal humana, es decir, si la secuencia(s) de aminoácidos del anticuerpo en cuestión o fragmento funcional del mismo es (son) idénticas a (una) secuencia(s) de aminoácidos de la línea germinal humana expresada. Un anticuerpo o fragmento funcional del mismo también se puede considerar como humano si consiste en (una) secuencia(s) que se desvía(n) de su (sus) secuencia(s) de línea germinal humana más cercana en no más de lo que cabría esperar debido a la impronta de la hipermutación somática. Adicionalmente, los anticuerpos de muchos mamíferos no humanos, por ejemplo, roedores tales como ratones y ratas, comprenden secuencias de aminoácidos de CDR3 de VH que se puede esperar que existan también en el repertorio de anticuerpos humanos expresados. Cualquiera de dicha(s) secuencia(s) de origen humano o no humano que pueda esperarse que exista en el repertorio humano expresado también se consideraría "humana" para los propósitos de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, el GM-CSF de primate es GM-CSF humano (*Homo sapiens*) o GM-CSF de primates no humanos. Las variantes especialmente preferidas de GM-CSF de primates no humanos incluyen GM-CSF de mono gibón (*nomascus concolor*, también conocido como gibón de cresta negra occidental) y GM-CSF de monos de la familia de los macacos, por ejemplo, GM-CSF de mono rhesus (*Macaca mulatta*) y GM-CSF de mono cinomolgo (*Macaca fascicularis*). De acuerdo con esta realización de la invención, el anticuerpo monoclonal humano o fragmento funcional del mismo exhibe reactividad cruzada entre seres humanos y al menos una de las especies de monos mencionadas anteriormente. Esto es especialmente ventajoso para una molécula de anticuerpo que está destinada a la administración terapéutica en sujetos humanos, dado que dicho anticuerpo normalmente tendrá que pasar por una multitud de pruebas antes de la aprobación regulatoria, de las cuales algunas pruebas tempranas implican especies animales no humanas. Al realizar tales pruebas, en general, es deseable utilizar como especie no humana una especie que tenga un alto grado de similitud genética con los seres humanos, ya que los resultados así obtenidos serán generalmente altamente predictivos de los resultados correspondientes que pueden esperarse cuando se administra la misma molécula a seres humanos. Sin embargo, tal poder predictivo basado en pruebas con animales depende, al menos parcialmente, de la comparabilidad de la molécula, y es muy alto cuando, debido a la reactividad entre especies, la misma molécula terapéutica se puede administrar a seres humanos y modelos

animales. Como en esta realización de la invención, cuando una molécula de anticuerpo presenta reactividad cruzada para el mismo antígeno en seres humanos que en otra especie estrechamente relacionada, las pruebas se pueden realizar utilizando la misma molécula de anticuerpo en seres humanos que en esta especie estrechamente relacionada, por ejemplo, en una de las especies de monos mencionadas anteriormente. Esto aumenta tanto la eficiencia de las pruebas en sí mismas como el poder de predicción que permiten dichas pruebas con respecto al comportamiento de dichos anticuerpos en seres humanos, la última especie de interés desde un punto de vista terapéutico.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo monoclonal humano puede ser un anticuerpo IgG. Como se conoce bien en la técnica, una IgG comprende no solo las regiones variables del anticuerpo responsables del reconocimiento y la unión de antígenos altamente discriminativos, sino también las regiones constantes de las cadenas polipeptídicas de anticuerpos pesadas y ligeras normalmente presentes en los anticuerpos producidos de forma endógena y, en algunos casos, incluso decoración en uno o más sitios con carbohidratos. Tal glicosilación es generalmente un sello distintivo del formato de IgG, y porciones de estas regiones constantes forman la denominada región Fc de un anticuerpo completo que se sabe que provoca diversas funciones efectoras *in vivo*. Adicionalmente, la región Fc participa en la unión de IgG al receptor Fc, por tanto, prolonga la semivida *in vivo* y facilita la localización de la IgG en lugares con mayor presencia de receptor Fc. Ventajosamente, el anticuerpo IgG es un anticuerpo IgG1 o un anticuerpo IgG4, formatos que se prefieren ya que su mecanismo de acción *in vivo* es particularmente bien conocido y caracterizado. Este es especialmente el caso de los anticuerpos IgG1.

De acuerdo con la presente invención, el fragmento funcional del anticuerpo monoclonal humano puede ser un scFv, un anticuerpo de un solo dominio, un Fv, un anticuerpo VHH, un diacuerpo, un diacuerpo en tándem, un Fab, un Fab' o un F(ab)₂. Estos formatos generalmente se pueden dividir en dos subclases, a saber, los que consisten en una única cadena polipeptídica y los que comprenden al menos dos cadenas polipeptídicas. Los miembros de la primera subclase incluyen un scFv (que comprende una región VH y una región VL unidas en una única cadena polipeptídica mediante un enlazador polipeptídico); un anticuerpo de dominio único (que comprende una única región variable de anticuerpo) tal como un anticuerpo VHH (que comprende una única región VH). Los miembros de la última subclase incluyen un Fv (que comprende una región VH y una región VL como cadenas polipeptídicas separadas que están asociadas de forma no covalente entre sí); un diacuerpo (que comprende dos cadenas polipeptídicas asociadas no covalentemente, cada una de las cuales comprende dos regiones variables de anticuerpo, normalmente una VH y una VL por cadena polipeptídica, estando dispuestas las dos cadenas polipeptídicas en una conformación de cabeza a cola de modo que resulta una molécula de anticuerpo bivalente); un diacuerpo en tándem (anticuerpos Fv monocatenarios biespecíficos que comprenden cuatro regiones variables de inmunoglobulina unidas covalentemente, - VH y VL, de dos especificidades diferentes, formando un homodímero que es dos veces más grande que el diacuerpo descrito anteriormente); un Fab (que comprende como una cadena polipeptídica una cadena ligera del anticuerpo completo, comprendiendo el mismo una región VL y la región constante de cadena ligera completa y, como otra cadena polipeptídica, una parte de la cadena pesada de un anticuerpo que comprende una región VH completa y parte de la región constante de la cadena pesada, estando dichas dos cadenas polipeptídicas unidas intermolecularmente mediante un enlace disulfuro intracatenario); un Fab' (como un Fab, anteriormente, excepto con enlaces disulfuro reducidos adicionales comprendidos en la cadena pesada del anticuerpo); y un F(ab)₂ (que comprende dos moléculas Fab', estando cada molécula de Fab' unida a la otra molécula Fab' respectiva a través de enlaces disulfuro intracatenarios). En general, los fragmentos funcionales de anticuerpos del tipo descrito anteriormente permiten una gran flexibilidad en la adaptación, por ejemplo, de las propiedades farmacocinéticas de un anticuerpo deseado para la administración terapéutica a las exigencias particulares en cuestión. Por ejemplo, puede ser deseable reducir el tamaño del anticuerpo administrado para aumentar el grado de penetración del tejido cuando se tratan tejidos que se sabe que están poco vascularizados (por ejemplo, articulaciones). En algunas circunstancias, también puede ser deseable aumentar la velocidad a la que el anticuerpo terapéutico se elimina del cuerpo, siendo dicha velocidad generalmente acelerada disminuyendo el tamaño del anticuerpo administrado.

De acuerdo con la invención, dicho anticuerpo monoclonal humano o fragmento funcional del mismo puede estar presente en las formas monoespecífico monovalente; monoespecífico multivalente, en particular monoespecífico bivalente; o multiespecífico multivalente, en particular formas biespecíficas bivalentes. En general, un anticuerpo monoespecífico multivalente, en particular, un anticuerpo monoespecífico bivalente, tal como una IgG humana completa, como se ha descrito anteriormente, puede traer consigo la ventaja terapéutica de que la neutralización efectuada por dicho anticuerpo se potencia mediante efectos de avidéz, es decir, unión del mismo anticuerpo a múltiples moléculas del mismo antígeno, en este caso, GM-CSF de primate. Varias formas monoespecíficas monovalentes o fragmentos funcionales del anticuerpo de la invención se han descrito anteriormente (por ejemplo, un scFv, un Fv, un VHH o un anticuerpo de dominio único). Las formas multiespecíficas multivalentes, en particular, las formas biespecíficas bivalentes, del anticuerpo monoclonal humano anti-GM-CSF de primates de la invención, pueden incluir una IgG completa en la que un grupo de unión se une al GM-CSF de primates mientras que el otro grupo de unión se une a otro antígeno diferente del GM-CSF de primates. Otra forma multiespecífica multivalente, en particular, la forma biespecífica bivalente, puede ser ventajosamente un anticuerpo biespecífico monocatenario humano, es decir, una construcción de anticuerpo humano recombinante que comprende dos entidades scFv como se ha descrito anteriormente, conectado en una cadena polipeptídica contigua mediante un espaciador polipeptídico corto interpuesto como se conoce generalmente en la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 99/54440 para

un anticuerpo monocatenario biespecífico anti-CD 19 x anti-CD3). En este caso, una porción scFv del anticuerpo monocatenario biespecífico comprendido dentro del anticuerpo monocatenario biespecífico se unirá específicamente al GM-CSF de primate como se ha expuesto anteriormente, mientras que la otra porción scFv respectiva de este anticuerpo monocatenario biespecífico se unirá a otro antígeno que se determine que es de beneficio terapéutico.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo monoclonal humano o fragmento funcional del mismo puede derivatizarse, por ejemplo con un polímero orgánico, por ejemplo, con una o más moléculas de polietilenglicol ("PEG") y/o polivinilpirrolidona ("PVP"). Como se conoce en la técnica, tal derivatización puede ser ventajosa para modular las propiedades farmacodinámicas de anticuerpos o fragmentos funcionales de los mismos. Especialmente preferidas son las moléculas de PEG derivatizadas como PEG-maleimida, que permiten la conjugación con el anticuerpo o fragmento funcional del mismo de una manera específica de sitio a través del grupo sulfhidrilo de un aminoácido cisteína. De estos, especialmente preferidos son los PEG-maleimida de 20 kD y/o 40 kD, en forma de cadena lineal o ramificada. Puede ser especialmente ventajoso aumentar el peso molecular eficaz de fragmentos funcionales de anticuerpos anti-GM-CSF humanos más pequeños, tales como fragmentos scFv funcionales, acoplando estos últimos a una o más moléculas de PEG, especialmente PEG-maleimida.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo monoclonal humano o fragmento funcional del mismo se une específicamente a un epítipo, en particular a un epítipo discontinuo, de GM-CSF de humano o de primate no humano que comprende los aminoácidos 23-27 (RRLLN) y/o los aminoácidos 65-77 (GLR/QGSLTKLKGPL).

La variabilidad en la posición 67 dentro del tramo 65-77 de la de secuencia de aminoácidos representada anteriormente refleja la heterogeneidad en esta porción del GM-CSF de primate entre, por un lado, el GM-CSF humano y de gibón (en el que la posición 67 es R) y, por otro lado, de los monos de la familia de los macacos, por ejemplo monos cinomolgos y rhesus (en los que la posición 67 es Q).

Como se usa en el presente documento, la numeración de GM-CSF humano y de primates no humanos se refiere a la del GM-CSF maduro, es decir, el GM-CSF sin su secuencia señal de 17 aminoácidos (la longitud total de GM-CSF maduro en especies tanto humanas como de primates no humanos descritas anteriormente es de 127 aminoácidos). La secuencia del GM-CSF humano y del GM-CSF de gibón es la siguiente:

APARSPSPST QPWEHVNAIQ EARRLLNLSR DTAAEMNETV EVISEMFDLQ
EPTCLQTRLE LYKQGLRGS **TKLKGPLTMM** ASHYKQHCPP TPETSCATQI
ITFESFKENL KDFLLVIPFD CWEPVQE. (SEQ ID NO: 49)

La secuencia del GM-CSF en ciertos miembros de la familia de los monos macacos tales como, por ejemplo, el mono rhesus y el mono cinomolgo es la siguiente:

APARSPSPGT QPWEHVNAIQ EARRLLNLSR DTAAEMNKTV
EVVSEMFDLQ EPSCLQTRLE LYKQGLQGS **TKLKGPLTMM**
ASHYKQHCPP TPETSCATQI ITFQSFKENL KDFLLVIPFD CWEPVQE. (SEQ
ID NO: 50)

El epítipo mínimo, ventajosamente un epítipo discontinuo, unido por el anticuerpo monoclonal humano de la invención (o fragmento funcional del mismo) como se ha descrito anteriormente se indica en la secuencia de GM-CSF anterior en negrita. Como se usa en el presente documento, la expresión "epítipo discontinuo" debe entenderse como al menos dos tramos de secuencia de aminoácidos no adyacentes dentro de una cadena polipeptídica dada, en este caso, el GM-CSF maduro de humano y de primate no humano, que se unen simultánea y específicamente (como se ha definido anteriormente) por un anticuerpo. De acuerdo con esta definición, tal unión específica simultánea puede ser del polipéptido GM-CSF en forma lineal. En este caso, se puede imaginar el polipéptido GM-CSF maduro formando un bucle extendido, en una región del cual las dos secuencias indicadas en negrita anteriores se alinean, por ejemplo, más o menos en paralelo y cerca una de otra. En este estado, están específica y simultáneamente unidas por el fragmento funcional del anticuerpo de la invención. De acuerdo con esta definición, la unión específica simultánea de los dos tramos de secuencia del GM-CSF maduro indicados anteriormente también puede tomar la forma de unión del anticuerpo a un epítipo conformacional. En este caso, el GM-CSF maduro ya ha formado su conformación terciaria, ya que existe normalmente *in vivo* (Sun, H. W., J. Bernhagen, *et al.* (1996). Proc Natl Acad Sci USA 93, 5191-6). En esta conformación terciaria, la cadena polipeptídica del GM-CSF maduro se pliega de tal manera que los dos tramos de secuencia indicados anteriormente estén en proximidad espacial, por ejemplo, en la superficie exterior de una región particular del GM-CSF maduro plegado, donde luego se reconocen en virtud de su conformación tridimensional en el contexto de las secuencias

polipeptídicas circundantes.

De acuerdo con la presente invención, el epítipo anterior (discontinuo) comprende además los aminoácidos 28-31 (LSRD), en cursiva en las secuencias anteriores del GM-CSF humano y de primates no humanos. En una realización especialmente preferida, cualquiera de los epítipos anteriores (discontinuos) comprende además los aminoácidos 32-33 (TA) y/o los aminoácidos 21-22 (EA), cada uno de cuyos tramos está subrayado en las secuencias anteriores del GM-CSF humano y de primates no humanos.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo monoclonal humano o fragmento funcional del mismo, o composiciones o medicamentos de acuerdo con la invención que comprenden dichos anticuerpos o fragmentos funcionales, comprenden en su región variable de cadena pesada una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos elegida del grupo que consiste en las que se exponen en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-13 o 56. Se prefiere un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:1; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:2; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:3; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:4; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:5; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:6; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:7; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:8; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:9; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:10; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:11; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:12; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:13; o que comprende una secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:14, una secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:15 y una secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO:56.

De acuerdo con la presente invención, cualquiera de las 14 combinaciones anteriores de las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 existe en un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo que comprende además en su región variable de la cadena ligera una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en el SEQ ID NO:16, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en el SEQ ID NO: 17 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en el SEQ ID NO: 18.

En el presente documento se desvelan composiciones analgésicas o medicamentos que comprenden los anticuerpos o fragmentos funcionales anteriores o usos de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo monoclonal humano de la invención o un fragmento funcional del mismo comprende en su región variable de la cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en

[illegible]

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo monoclonal humano de la invención o un fragmento funcional del mismo comprende en su región variable de la cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:54. Se prefiere un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, comprendiendo la región variable de cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 54 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 20; o un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, comprendiendo la región variable de cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 54 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 21; o un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, comprendiendo la región variable de cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 54 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 22; o un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, comprendiendo la región variable de cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 54 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 23; o un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, comprendiendo la región variable de cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 54 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 24; o un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, comprendiendo la región variable de cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 54 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se

[illegible][illegible]

expone en el SEQ ID NO: 31; o un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, comprendiendo la región variable de cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 55 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 32; o un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, comprendiendo la región variable de cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 55 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 33; o un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, comprendiendo la región variable de cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 55 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 52; o un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, la región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 55 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 53.

De acuerdo con la presente invención, se utiliza un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo en su cadena ligera una región variable una región CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:16, una región CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:17 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:18 y comprendiendo en su región variable de la cadena pesada, una región CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:14, una región CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:15 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 56, p. ej., la región variable de la cadena pesada comprende una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en el SEQ ID NO:2.

En el presente documento se desvelan composiciones analgésicas o medicamentos o kits que comprenden los anticuerpos o fragmentos funcionales anteriores o usos de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, el anticuerpo monoclonal humano comprende en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:35; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:36; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:37; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:38; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:39; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:40; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:41; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:42; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:43; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:44; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:45; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:46; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:47; o en su cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:48. Los anticuerpos neutralizantes que comprenden en la cadena ligera una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:34 y en su cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:35, o fragmentos funcionales de dichos anticuerpos, son realizaciones de la invención.

En el presente documento se desvelan composiciones analgésicas o medicamentos que comprenden los anticuerpos o fragmentos funcionales anteriores o usos de los mismos.

De conformidad con la presente divulgación, se proporcionan moléculas de anticuerpo monoclonal humano y/o fragmentos funcionales de las mismas que son especialmente ventajosas como neutralizantes de la actividad de GM-CSF de primate, especialmente de GM-CSF humano. Los anticuerpos monoclonales humanos o fragmentos funcionales de los mismos son altamente ventajosos por varias razones.

En primer lugar, reconocen el GM-CSF de primate de forma altamente específica, es decir, que de una mezcla de GM-CSF de primate con otros factores estimulantes de colonias de primate (por ejemplo, G-CSF y M-CSF de primate), las moléculas de unión de acuerdo con estas realizaciones especialmente preferidas son altamente

discriminantes para el GM-CSF de primate, mientras que los otros factores estimulantes de colonias en el mismo medio no son reconocidos. Esto significa que un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo según estas realizaciones, cuando se administran a un ser humano, se espera que se una y neutralice específicamente solo el objetivo deseado, mientras que otros objetivos no deseados no son unidos ni neutralizados. Finalmente, esto conduce a un alto grado de previsibilidad con respecto al modo de acción terapéutico *in vivo*.

En segundo lugar, los aglutinantes de acuerdo con estas realizaciones especialmente preferidas se unen a GM-CSF de primate con una afinidad extremadamente alta. Los valores de K_D desde aproximadamente 4×10^{-9} M hasta tan solo aproximadamente $0,04 \times 10^{-9}$ M, correspondiendo el último a aproximadamente 40 pM, se han observado para moléculas de esta clase. Dado que la velocidad de asociación cinética de tales moléculas en medios acuosos está ampliamente controlada por difusión y, por lo tanto, no puede mejorarse más allá de lo que permitirán las condiciones de difusión local en condiciones fisiológicas, la K_D bajo surge principalmente como resultado de la velocidad de disociación cinética, k_{off} , que para el aglutinante de anticuerpos de mayor afinidad es aproximadamente 10^{-5} s. Esto significa que una vez que se forma el complejo entre un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo de acuerdo con cualquiera de estas realizaciones de la invención, por un lado, y GM-CSF de primates, por otro lado, no se separa fácilmente, o al menos no se separa rápidamente. Para unir moléculas destinadas a neutralizar la actividad biológica, estas características son muy ventajosas ya que el efecto neutralizante deseable normalmente durará solo mientras la molécula, cuya actividad biológica se va a neutralizar (en este caso, GM-CSF de primate) permanece unida por la molécula de unión neutralizante. Por lo tanto, una molécula neutralizante que permanece unida a su objetivo previsto durante mucho tiempo continuará neutralizándose durante un tiempo correspondientemente largo.

La alta afinidad de unión de los anticuerpos monoclonales humanos o sus fragmentos funcionales por el GM-CSF de primate tiene una ventaja adicional. Normalmente, los anticuerpos o fragmentos funcionales de los mismos se eliminarán del torrente sanguíneo de un paciente de una manera dependiente del tamaño, excretándose y eliminándose las moléculas más pequeñas antes que las más grandes. Dado que el complejo de los dos polipéptidos (anticuerpo o fragmento funcional de anticuerpo y GM-CSF unido) es obviamente más grande que el anticuerpo solo, la baja k_{off} mencionada anteriormente tiene el efecto de que el neutralizante terapéutico se excreta y elimina del cuerpo del paciente más lentamente de lo que sería en el caso, de que no estuviera unido a GM-CSF. Por tanto, no solo aumenta la magnitud de la actividad neutralizante, sino también su duración *in vivo*.

Por consiguiente, cuando se usan los anticuerpos o fragmentos funcionales en métodos de acuerdo con la invención o para proporcionar medicamentos analgésicos o composiciones farmacéuticas analgésicas, la duración de la reducción del dolor se puede prolongar en comparación con analgésicos menos específicos. Una ventaja de los anticuerpos o fragmentos funcionales o composiciones y medicamentos de la presente invención es que el período entre dos administraciones de los medicamentos descritos en el presente documento, las composiciones o los principios activos se pueden extender. Como alternativa, la cantidad de principios activos en las composiciones que comprenden los mismos como compuesto analgésico, debido a su alta afinidad por el GM-CSF, puede acortarse en comparación con otros analgésicos menos específicos. Esta propiedad de las composiciones, medicamentos, etc. de la presente invención aumenta el cumplimiento del paciente.

Finalmente, la actividad neutralizante determinada para los aglutinantes de acuerdo con estas realizaciones especialmente preferidas es sorprendentemente alta. Como se describirá con más detalle a continuación en el presente documento, la actividad neutralizante se midió *in vitro* usando un ensayo de inhibición del crecimiento de TF-1 (Kitamura, T. *et al.* (1989). J Cell Physiol 140, 323-34). Como indicación de potencial neutralizante, se midieron los valores de CI_{50} , representando CI_{50} la concentración de anticuerpo monoclonal humano o fragmento funcional del mismo según cualquiera de estas realizaciones de la invención requerida para provocar una inhibición semimáxima de la proliferación de células TF-1. Para anticuerpos monoclonales humanos o fragmentos funcionales de los mismos según cualquiera de estas realizaciones de la invención, se determinó un valor de CI_{50} de aproximadamente 3×10^{-10} M, o aproximadamente 0,3 nM. Las moléculas de unión de acuerdo con cualquiera de estas realizaciones de la invención son, por lo tanto, neutralizantes muy potentes de la actividad del GM-CSF de primate.

En síntesis, a continuación, un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo como se ha desvelado anteriormente exhibe un alto grado de discriminación para el antígeno deseado, se une a este antígeno de manera extremadamente fuerte y durante mucho tiempo y exhibe una actividad neutralizante muy potente durante el tiempo que permanece unido. Al mismo tiempo, la larga persistencia del complejo aglutinante-antígeno retarda la eliminación de este aglutinante del organismo, alargando así la duración del efecto terapéutico deseado *in vivo* y alargando así ventajosamente el intervalo de tiempo entre dos administraciones de composiciones o medicamentos según la invención que comprenden los principios activos en el tratamiento del dolor.

En el presente documento se desvela un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, p. ej., al menos un 97 % de homología con un aminoácido como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56. La homología puede determinarse mediante programas de alineación de secuencia estándar como Vector NTI (InforMaxTM), Maryland, EE. UU.). Dichos programas comparan secuencias alineadas aminoácido por aminoácido, y se pueden establecer en varios niveles de

rigurosidad para la comparación (p. ej., aminoácido idéntico, sustitución conservadora de aminoácidos, etc.). Como se usa la expresión en el presente documento, dos aminoácidos en cuestión se consideran "sustituciones conservadoras" entre sí si pertenecen a la misma clase química, es decir, ácido, apolar, polar sin carga y básico. A modo de ejemplo no limitante, dos aminoácidos diferentes pertenecientes a la clase de aminoácidos apolares se considerarían "sustituciones conservadoras" entre sí, incluso si estos dos aminoácidos no fueran idénticos, mientras que un aminoácido apolar por un lado y un aminoácido básico por el otro no se considerarían "sustituciones conservadoras" entre sí. El Panel 3.1 de "Molecular Biology of the Cell", 4ª edición (2002), de Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts y Walter agrupa los aminoácidos en cuatro grupos principales: ácidos, apolares, polares sin carga y básicos. Dicha agrupación puede utilizarse para determinar, para los fines de la presente invención, si un aminoácido particular es o no una sustitución conservadora de otro aminoácido en cuestión.

En el presente documento se desvela una molécula de polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52 a 56 o una secuencia de nucleótidos que exhibe al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, p. ej., al menos un 97 % de homología con la misma, en donde la homología puede determinarse comparando una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56 con una secuencia de nucleótidos en cuestión por alineación de secuencia (como se ha descrito anteriormente para las secuencias de aminoácidos), en donde un nucleótido en la secuencia en cuestión se considera homólogo si es idéntico al nucleótido correspondiente en la secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos correspondiente de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56 o si una o más desviaciones de nucleótidos en la secuencia en cuestión del correspondiente uno o más nucleótidos en la secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56 dan como resultado un triplete de nucleótidos que, cuando se traduce, da como resultado un aminoácido que es idéntico a (debido a un triplete degenerado) o una sustitución conservadora del aminoácido correspondiente en la secuencia de aminoácidos correspondiente de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56. En este caso, la expresión "sustitución conservadora" debe entenderse como se ha descrito anteriormente.

En el presente documento se desvela una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo o una molécula de polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56 o que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, p. ej., al menos un 97 % de homología con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56, en donde "homología" debe entenderse como se ha explicado anteriormente. De acuerdo con la presente invención, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición para la administración a un paciente, p. ej., un paciente humano. En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende una composición para administración parenteral, transdérmica, subcutánea, intraluminal, intraarterial, intratecal y/o intranasal o por inyección directa en el tejido. En particular, se prevé que dicha composición farmacéutica se administre a un paciente mediante infusión o inyección. La administración de las composiciones adecuadas puede realizarse de diferentes formas, p. ej., mediante administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, tópica o intradérmica. En realizaciones preferidas de la presente invención, las composiciones analgésicas son adecuadas para la administración subcutánea. Los métodos de tratamiento de sujetos, p. ej., sujetos humanos de acuerdo con la presente invención implican la administración subcutánea de composiciones analgésicas como se describe a lo largo de la presente divulgación. Estos métodos comprenden la administración de las composiciones de la invención a pacientes que padecen dolor, p. ej., dolor asociado a la AR. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen soluciones salinas tamponadas con fosfato, agua, emulsiones, tales como emulsiones de aceite/agua, varios tipos de agentes humectantes, soluciones estériles, liposomas, etc. Las composiciones que comprenden dichos vehículos se pueden formular mediante procedimientos convencionales bien conocidos. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar al sujeto como una dosis adecuada. El régimen de dosificación será determinado por el médico encargado de la atención y mediante factores clínicos. Como se sabe en la técnica médica, la dosis para un paciente cualquiera depende de diversos factores, incluyendo el tamaño del paciente, el área de superficie corporal, la edad, la composición en particular a administrar, el sexo, el momento y la vía de administración, el estado general de salud y otros fármacos que se estén administrando concurrentemente. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones y emulsiones. Los ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, emulsiones, suspensiones o soluciones alcohólicas/acuosas, incluyendo solución salina y medio tamponado. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato de Ringer o aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de líquidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (tales como los basados en dextrosa de Ringer) y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares. Adicionalmente, la composición farmacéutica de la presente invención podría comprender vehículos proteicos, como, p. ej., seroalbúmina o inmunoglobulina, p. ej., de origen humano. Se prevé que la composición farmacéutica de la invención pueda comprender, además del anticuerpo monoclonal humano o fragmento funcional del mismo (como se describe en la presente invención), otros

agentes biológicamente activos, dependiendo del uso previsto de la composición farmacéutica. Dichos agentes pueden ser fármacos que actúan sobre el sistema gastrointestinal, fármacos que actúan como citostáticos, medicamentos que previenen la hiperuricemia, fármacos que inhiben las inmunorreacciones (p. ej., corticosteroides), fármacos que modulan la respuesta inflamatoria, fármacos que actúan sobre el sistema circulatorio y/o agentes tales como citocinas u otros analgésicos, p. ej., AINE, inhibidores de COX-2, clorhidrato de tramadol, conocidos en la técnica, medicamentos antibióticos y antimicrobianos, fármacos anticoagulantes, medicamentos para reducir el colesterol, estatinas, fármacos antidepresivos, fármacos antihipertensores, nitroglicerina y otros medicamentos para el corazón. La dosis de dichos compuestos adicionales también será determinada por el médico encargado de tratamiento y los factores clínicos, p. ej., el tamaño del paciente, el área de superficie corporal, la edad, la composición en particular a administrar, el sexo, el momento y la vía de administración, el estado general de salud y otros fármacos que se estén administrando concurrentemente.

Es de particular importancia que los anticuerpos neutralizantes y/o fragmentos funcionales de los mismos proporcionen una estabilidad suficiente durante el almacenamiento. Es posible producir una amplia variedad de proteínas para aplicaciones terapéuticas. Después de su producción, los productos farmacéuticos proteicos generalmente se almacenan antes de su uso. Debido al hecho de que las proteínas son generalmente más grandes y más complejas que los productos farmacéuticos "tradicionales", la formulación y el procesamiento de productos farmacéuticos proteicos que son adecuados para el almacenamiento pueden resultar particularmente difíciles. Para revisiones de la formulación y el diseño de procesos farmacéuticos de proteínas, véase Carpenter *et al.* (1997), Pharm. Res. 14: 969-975; Wang (2000), Int. J. Pharmaceutics 203: 1-60; y Tang y Pikal (2004), Pharm. Res. 21: 191-200. Se pueden considerar varios factores al diseñar formulaciones y procesos para la producción de proteínas farmacéuticas. La principal preocupación es la estabilidad de la proteína a través de cualquiera o todas las etapas de fabricación, envío y manipulación, que pueden incluir la preparación de la composición, la congelación, la liofilización, el secado, el almacenamiento, el transporte, la reconstitución, los ciclos de congelación/descongelación y el almacenamiento posterior a la reconstitución por parte del usuario final. Otras consideraciones potenciales incluyen facilidad y economía de fabricación, manipulación y distribución; composición del producto final para administración al paciente; y facilidad de uso por parte del usuario final, incluida la solubilidad de la formulación liofilizada tras la reconstitución.

La formulación estable que comprende el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmentos funcionales del mismo de acuerdo con la presente invención se puede considerar como una solución acuosa, en donde el anticuerpo o fragmentos funcionales del mismo se disuelven y/o dispersan directamente en el mismo. Una realización de la presente invención es una formulación líquida que contiene el anticuerpo o fragmentos funcionales del mismo que es estable y no experimenta la formación de conjugados/agregados o fragmentos funcionales/productos de degradación cuando se almacena durante un período prolongado y cuya formulación es adecuada para administración subcutánea.

Específicamente, el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmentos funcionales del mismo podrían estabilizarse si se añade un modificador de tonicidad a la solución que se va a almacenar. Los ejemplos de modificadores de tonicidad incluyen, pero sin limitación, azúcares y alcoholes de azúcar. Los azúcares simples se denominan monosacáridos e incluyen glucosa, fructosa, galactosa, xilosa, ribosa, manosa, lactulosa, alosa, altrosa, gulosa, idosa, talosa, arabinosa y lixosa. Más preferidos para la presente invención son los disacáridos que incluyen, por ejemplo, sacarosa, maltosa, lactosa, isomaltosa, trehalosa y celubiosa. Los alcoholes de azúcar incluyen sorbitol, manitol, glicerina, eritritol, maltitol, xilitol, poliglicitol. En una realización preferida, el azúcar es un azúcar no reductor, tal como sacarosa o trehalosa. Los azúcares no reductores se caracterizan por la ausencia de una estructura de cadena abierta, por lo que no son susceptibles a reacciones de oxidación-reducción. Por lo tanto, uno o más de los azúcares no reductores, tales como sacarosa o trehalosa, o uno o más de los alcoholes de azúcar, tal como manitol o sorbitol, podría añadirse a la formulación que comprende un compuesto que neutraliza el GM-CSF. También se podrían añadir a la solución combinaciones de azúcares no reductores y alcoholes de azúcar, tales como sacarosa y manitol, sacarosa y sorbitol, trehalosa y manitol o trehalosa y sorbitol. Más preferentemente se añaden los alcoholes de azúcar manitol y/o sorbitol, p. ej., en su forma D, lo más preferentemente se añade sorbitol a la solución. La concentración del modificador de tonicidad, p. ej., sorbitol, está entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 15 % (p/v), p. ej., entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 10 % (p/v), p. ej., entre aproximadamente el 3 % y aproximadamente el 7 % (p/v), p. ej., entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 6 % (p/v) y, preferentemente, aproximadamente el 5 % (p/v).

Otra sustancia específicamente preferida para estabilizar el anticuerpo anti-GM-CSF neutralizante o fragmentos funcionales del mismo en una concentración alta con respecto al almacenamiento a largo plazo es un sistema tampón con un pH de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10, p. ej., entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7, p. ej., entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6, o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7, p. ej., entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 6,5, preferentemente con un pH de aproximadamente 5,8. El tampón puede seleccionarse preferentemente de un tampón de histidina, un tampón de acetato y un tampón de citrato. Cuando se hace referencia en el presente documento, se pretende que un aminoácido sea un L-aminoácido o un D-aminoácido, en donde se prefiere L-amino. Preferentemente, se usa histidina o una sal de la misma para el sistema tampón. Preferentemente, la sal es un cloruro, fosfato, acetato o sulfato, más preferentemente, la sal es un cloruro. El pH del sistema tampón de histidina está entre

aproximadamente 5 y aproximadamente 7, preferentemente entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 6,5, más preferentemente, el pH es de aproximadamente o exactamente 5,8. El pH se puede ajustar mediante el uso de bases y ácidos usados convencionalmente, preferentemente NaOH. La concentración del sistema tampón, preferentemente el sistema tampón de histidina, está entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 50 mM, preferentemente entre aproximadamente 20 mM y aproximadamente 40 mM, más preferentemente aproximadamente 30 mM.

Preferentemente, una combinación del sistema tampón, preferentemente el tampón de histidina y el modificador de tonicidad, preferentemente el alcohol de azúcar, más preferentemente manitol o incluso más preferentemente sorbitol, se utiliza para estabilizar el anticuerpo anti-GM-CSF neutralizante o fragmentos funcionales del mismo en la solución, para evitar la agregación y hacer que la formulación sea suficientemente estable para el almacenamiento a largo plazo y/o uno o más ciclos de congelación/descongelación. Se demostró que es preferible en términos de estabilidad tener aproximadamente un 6 % (p/v) y más de alcohol de azúcar, preferentemente sorbitol, en la formulación. Sin embargo, el límite superior para la osmolalidad de la formulación se establece en aproximadamente 470 mOsm/kg, que todavía es hiperosmótico. Una concentración preferible de alcohol de azúcar, preferentemente sorbitol, por lo tanto, está entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 7 % (p/v), más preferentemente entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 6 % (p/v) y, lo más preferentemente aproximadamente, 5 % (p/v). En algunas realizaciones de la presente invención, las formulaciones o composiciones de la invención que comprenden el anticuerpo anti-GM-CSF neutralizante o fragmentos funcionales del mismo no requieren excipientes adicionales además de los desvelados anteriormente (es decir, un tampón y un modificador de tonicidad), tal como, por ejemplo, tensioactivos y aminoácidos, que se utilizan en formulaciones tradicionales para estabilizar proteínas en solución. Adicionalmente, las formulaciones descritas en el presente documento se prefieren a las formulaciones estándar porque tienen una inmunogenicidad disminuida debido a la falta de agentes adicionales necesarios habitualmente para la estabilización de proteínas. Se sabe que los aminoácidos son útiles para estabilizar proteínas a alta concentración al, entre otras, mediar en la solubilidad de proteínas y/o inhibir la agregación de proteínas. Aunque la treonina (por ejemplo, a 250 mM) indica un efecto estabilizador menor, la formulación líquida que comprende el anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmentos funcionales del mismo está, preferentemente, libre de otros aminoácidos.

Es más, se prefiere que la presente formulación esté libre o esencialmente libre de cloruro de sodio. Por "esencialmente libre" se entiende que la concentración de cloruro de sodio es de 0 (cero) mM o muy próxima a ella, p. ej., menos de aproximadamente 50 mM, preferentemente menos de aproximadamente 20 mM, más preferentemente de menos de aproximadamente 10 mM, incluso más preferentemente menos de aproximadamente 5 mM y, lo más preferentemente, menos de aproximadamente 2 mM o incluso menos de aproximadamente 1 mM.

En productos biofarmacéuticos, la adición de tensioactivos puede ser útil para reducir la degradación de proteínas durante el almacenamiento. Los polisorbato 20 y 80 (Tween 20 y Tween 80) son excipientes bien establecidos para este propósito.

En una realización más preferida, la relación de polisorbato 20 a proteína está entre aproximadamente 0,01:1 y aproximadamente 3:1, preferentemente entre aproximadamente 0,05:1 y aproximadamente 2:1, más preferentemente entre aproximadamente 0,1:1 y aproximadamente 1,5:1, incluso más preferentemente entre aproximadamente 0,1:1 y aproximadamente 0,8:1 y, lo más preferentemente entre aproximadamente 0,1:1 y aproximadamente 0,2:1. Para una concentración de proteína de 80 mg/ml, la concentración de polisorbato 20 está entre aproximadamente 0,001 % (p/v) y aproximadamente 0,2 % (p/v), preferentemente entre aproximadamente el 0,005 % (p/v) y aproximadamente el 0,15 % (p/v), más preferentemente entre aproximadamente el 0,007 % (p/v) y aproximadamente el 0,1 % (p/v), incluso más preferentemente entre aproximadamente 0,007 % (p/v) y aproximadamente 0,06 % (p/v), y, lo más preferentemente, aproximadamente 0,01 % (p/v). Para una concentración de proteína de 150 mg/ml, la concentración de polisorbato 20 está entre aproximadamente 0,001 % (p/v) y aproximadamente 0,4 % (p/v), preferentemente entre aproximadamente el 0,006 % (p/v) y aproximadamente el 0,25 % (p/v), más preferentemente entre aproximadamente el 0,01 % (p/v) y aproximadamente el 0,18 % (p/v), incluso más preferentemente entre aproximadamente 0,01 % (p/v) y aproximadamente 0,1 % (p/v), y, lo más preferentemente, aproximadamente 0,02 % (p/v).

Más preferentemente, la proporción de polisorbato 80 a proteína está entre aproximadamente 0,01:1 y aproximadamente 3:1, preferentemente entre aproximadamente 0,05:1 y aproximadamente 2:1, más preferentemente entre aproximadamente 0,1:1 y aproximadamente 1,5:1, incluso más preferentemente entre aproximadamente 0,1:1 y aproximadamente 0,6:1 y, lo más preferentemente, entre aproximadamente 0,3:1 y aproximadamente 0,6:1. Para una concentración de proteína de 80 mg/ml, la concentración de polisorbato 80 está entre aproximadamente 0,001 % (p/v) y aproximadamente 0,2 % (p/v), preferentemente entre aproximadamente el 0,004 % (p/v) y aproximadamente el 0,14 % (p/v), más preferentemente entre aproximadamente el 0,007 % (p/v) y aproximadamente el 0,1 % (p/v), incluso más preferentemente entre aproximadamente 0,007 % (p/v) y aproximadamente 0,05 % (p/v) y, lo más preferentemente, aproximadamente 0,04 % (p/v). Para una concentración de proteína de 150 mg/ml, la concentración de polisorbato 80 está entre aproximadamente 0,001 % (p/v) y aproximadamente 0,4 % (p/v), preferentemente entre aproximadamente el 0,007 % (p/v) y aproximadamente el 0,26 % (p/v), más preferentemente entre aproximadamente el 0,01 % (p/v) y aproximadamente el 0,2 % (p/v), incluso

más preferentemente entre aproximadamente 0,01 % (p/v) y aproximadamente 0,08 % (p/v), lo más preferentemente aproximadamente 0,04 % (p/v).

5 La concentración del anticuerpo anti-GM-CSF neutralizante o fragmentos funcionales del mismo utilizados es de al menos aproximadamente 20 mg/ml, preferentemente al menos aproximadamente 50 mg/ml, más preferentemente al menos aproximadamente 100 mg/ml en la formulación líquida que se va a almacenar, congelar/descongelar y/o lista para usar. Las concentraciones de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, preferentemente de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, más preferentemente de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 180 mg/ml, incluso más preferentemente de aproximadamente 130 mg/ml a aproximadamente 170 mg/ml, incluso más preferentemente de aproximadamente 135 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml, y lo más preferido de aproximadamente 150 mg/ml se utilizan en la presente invención. Otra concentración preferida del anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmentos funcionales del mismo usado es de aproximadamente 80 mg/ml.

15 Es más, como opción, la presente formulación del anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmentos funcionales del mismo comprende de aproximadamente 135 mg/ml a aproximadamente 165 mg/ml del anticuerpo neutralizante, aproximadamente 5 % (p/v) de sorbitol, aproximadamente 30 mM de L-histidina y tiene un pH de aproximadamente 5,8.

20 Es más, como opción, la presente formulación del anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmentos funcionales del mismo comprende de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml del anticuerpo neutralizante, aproximadamente 5 % (p/v) de sorbitol, aproximadamente 30 mM de L-histidina y de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,08 % (p/v) de polisorbato 80 y tiene un pH de aproximadamente 5,8.

25 Es más, como opción, la presente formulación del anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmentos funcionales del mismo comprende aproximadamente 80 mg/ml del anticuerpo neutralizante, aproximadamente 5 % (p/v) de sorbitol, L-histidina aproximadamente 30 mM, aproximadamente 0,04 % (p/v) de polisorbato 80 y tiene un pH de aproximadamente 5,8.

30 Es más, como opción, la presente formulación del anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmentos funcionales del mismo comprende aproximadamente 150 mg/ml del anticuerpo neutralizante, aproximadamente 5 % (p/v) de sorbitol, L-histidina aproximadamente 30 mM, aproximadamente 0,04 % (p/v) de polisorbato 80 y tiene un pH de aproximadamente 5,8.

35 La vida útil de la formulación líquida producida tiene un requisito mínimo preferido de 24 meses entre 2 y 8 °C, preferentemente 36 meses de 2 a 8 °C, más preferentemente 48 meses de 2 a 8 °C o al menos 28 días a temperatura ambiente (25 °C ± 2 °C).

40 El anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmentos funcionales del mismo se proporciona en una formulación estable, p. ej., una formulación líquida estable que sorprendentemente permite el almacenamiento a largo plazo de compuestos que neutralizan el GM-CSF. Esta formulación es útil, en parte, porque es más cómodo de usar para el paciente, como el anticuerpo anti-GM-CSF neutralizante o los fragmentos funcionales del mismo de esta formulación están altamente concentrados para reducir los efectos secundarios como el dolor debido a la inyección de gran volumen.

45 Por consiguiente, las formulaciones que comprenden un anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF o fragmentos funcionales del mismo desvelados en el presente documento comprenden un sistema tampón preferentemente seleccionado de un tampón de histidina, un tampón de acetato y/o un tampón de citrato con un pH preferido de entre 5 y 7, y un modificador de tonicidad preferentemente seleccionado entre azúcares no reductores, tales como sacarosa o trehalosa, o alcoholes de azúcar, tales como manitol o sorbitol se vuelven suficientemente estables para almacenamiento a largo plazo y/o ciclos de congelación/descongelación. La formulación de la invención tiene muchas ventajas sobre las formulaciones estándar tamponadas. En un aspecto, la formulación muestra un comportamiento de agregación mínimo tras el almacenamiento a largo plazo sin los efectos perjudiciales que podrían esperarse con las formulaciones de alto contenido proteico. Otras ventajas de la formulación según la invención son: fragmentación funcional mínima del anticuerpo anti-GM-CSF neutralizante o fragmentos funcionales del mismo y ningún impacto significativo sobre la bioactividad del anticuerpo anti-GM-CSF neutralizante o fragmentos funcionales del mismo durante el almacenamiento a largo plazo, y baja viscosidad de la composición. Finalmente, en una realización preferida, la formulación está libre de otros excipientes, tales como tensioactivos, aminoácidos adicionales y/o cloruro de sodio.

60 En el presente documento se desvela el uso de un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo como ha descrito anteriormente o una molécula polinucleotídica que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56 o que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, p. ej., al menos un 97 % con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56, en donde "homología" debe entenderse como se ha explicado anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la

artritis reumatoide, LES, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil u artrosis con dolor concomitante, p. ej., artritis reumatoide (AR), incluida la AR que no está suficientemente controlada por el tratamiento con MTX y/o inhibidores del TNF.

- 5 En el presente documento se desvela el uso de un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo como ha descrito anteriormente o una molécula polinucleotídica que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56 o que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una
- 10 homología de al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, p. ej., al menos un 97 % con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-48 y/o 52-56, en donde "homología" debe entenderse como se ha explicado anteriormente en la fabricación de un medicamento, que comprende opcionalmente uno o más analgésicos, p. ej., AINE, inhibidores de COX-2, agentes antiinflamatorios, por ejemplo, metotrexato, etc. son especialmente preferidos. Es más, los anticuerpos o fragmentos funcionales de los mismos u
- 15 homólogos de los mismos pueden usarse en la fabricación de un medicamento que comprende además antagonistas del receptor de GM-CSF (receptor de GM-CSF), en donde los antagonistas pueden ser moléculas pequeñas, pequeños péptidos bloqueadores o anticuerpos que neutralizan la actividad del receptor de GM-CSF, p. ej., mediante la prevención de la unión del ligando natural (GM-CSF) o cualquier molécula que induzca eventos de señalización posteriores, p. ej., señalización corriente abajo en neuronas que expresan el receptor de GM-CSF. La
- 20 prevención de la señalización corriente abajo puede determinarse mediante cualquier método adecuado para la medición de la activación de neuronas, p. ej., métodos de fijación en parche de membrana que miden el flujo de iones, u otros métodos conocidos en la técnica. Adicionalmente, los presentes métodos y composiciones pueden usarse para el tratamiento de la artritis asociada a varios síndromes, enfermedades y afecciones, tal como artritis asociada al síndrome vasculítico, artritis asociada a poliarteritis nudosa, artritis asociada a vasculitis por
- 25 hipersensibilidad, artritis asociada a granulomatosis de Luegenec, artritis asociada a polimialgia reumática y artritis asociada a arteritis de células articulares. Otras indicaciones preferidas contempladas para emplear las composiciones y métodos del presente documento incluyen artropatías por deposición de cristales de calcio (tales como pseudogota), reumatismo no articular (tales como bursitis, tenosinovitis, epicondilitis, síndrome del túnel carpiano y lesiones por uso repetitivo), enfermedad articular neuropática, hemartrosis, púrpura de Henoch-Schonlein, osteoartropatía hipertrófica y reticulohistiocitosis multicéntrica. Otras indicaciones preferidas, contempladas para
- 30 emplear las composiciones y métodos del presente documento, incluyen afecciones artríticas asociadas a sarcoidosis, hemocromatosis, anemia drepanocítica y otras hemoglobinopatías, hiperlipoproteineimia, hipogammaglobulinemia, hiperparatiroidismo, acromegalia, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Behcet, lupus (incluye al lupus eritematoso sistémico), hemofilia, policondritis recidivante, lumbago y dolor asociado a hernia de disco.
- 35 La presente divulgación se refiere a composiciones, formas de dosificación y kits con un anticuerpo neutralizante que se une específicamente a GM-CSF de primate o un fragmento funcional del mismo en el tratamiento del dolor, opcionalmente en combinación con otro analgésico, en donde la cantidad de dicho analgésico aumenta la potencia del analgésico de la presente invención, o en donde las cantidades del anticuerpo neutralizante que se une específicamente al GM-CSF de primate o un fragmento funcional del mismo y la cantidad del otro analgésico juntos
- 40 son eficaces para aliviar (p. ej., paliar, atenuar, reducir, menguar, bloquear, inhibir o prevenir) uno o más síntomas o signos de una afección artrítica o dolor crónico. La divulgación se refiere además a métodos para administrar a sujetos humanos tales composiciones, formas de dosificación y kits.

- Los métodos comprenden administrar a un sujeto humano una cantidad de un anticuerpo neutralizante que se une
- 45 específicamente a GM-CSF de primates o un fragmento funcional del mismo o la combinación de dicho anticuerpo neutralizante que se une específicamente a GM-CSF de primates o un fragmento funcional del mismo, y otro analgésico que es eficaz para mejorar la potencia del anticuerpo neutralizante que se une específicamente a GM-CSF de primate o un fragmento funcional del mismo y/o para aliviar uno o más síntomas o signos de una afección artrítica o dolor asociado a una afección crónica, incluyendo, por ejemplo, medido por un índice, escala o medida
- 50 adecuado. La atenuación de uno o más síntomas o signos de artritis se puede medir en el índice de artrosis WOMAC o en una de sus subescalas (en otras palabras, las subescalas de dolor, rigidez o función física del índice de artrosis WOMAC). Se puede utilizar cualquier versión adecuada del índice WOMAC OA, incluyendo, por ejemplo, versión 3.0 o versión 3.1. También se puede utilizar cualquier escala adecuada. El índice WOMAC OA está disponible en formatos de escala Likert y Analógica Visual, cualquiera de las cuales se puede usar en los presentes
- 55 métodos. Los valores de WOMAC se pueden considerar marcadores secundarios para el diagnóstico, pronóstico, monitorización o tratamiento de una afección artrítica y/o dolor crónico. Los valores de WOMAC representan un marcador secundario sustituto. De forma alternativa o adicional, la atenuación de uno o más síntomas o signos se puede medir con otro índice, escala o medida adecuado, tal como el índice Hand de artrosis de Australia/Canadá (AUSCAN) o el índice global de artrosis (OGI). El índice y la guía del usuario de AUSCAN 3.1 están disponibles
- 60 actualmente en <http://www.womac.org/contact/index.cfm>, al igual que el Índice de artrosis WOMAC 3.1 y la Guía del usuario. Otra medida adecuada de atenuación es la Definición de Mejora en la Artritis Reumatoide descrita en Felson *et al.*, *Arthritis & Rheumatism* 38:727-735 (1995) incorporado en el presente documento como referencia. Esta medida, que también se puede designar como la mejora ACR (American College of Rheumatology) 20, es un compuesto definido como una mejora del 20% en el número de articulaciones sensibles e inflamadas, y una mejora
- 65 del 20 % en tres de los cinco siguientes: paciente global, médico global, dolor del paciente, evaluación de la función del paciente y proteína reactiva con C (CRP). Otra medida adecuada es la descrita por Paulus *et al.*, *Arthritis &*

Rheumatism 33:477-484 (1990) que e incorpora en el presente documento por referencia. Paulus *et al.* proporcionan una definición de mejora basada en un conjunto de medidas que discriminan entre el tratamiento farmacológico activo de segunda línea y el placebo. Estos incluyen una mejora del 20 % en la rigidez matutina, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la puntuación de sensibilidad articular y la puntuación de inflamación articular y mejoría en al menos 2 grados en una escala de 5 grados (o de grado 2 a grado 1) para evaluaciones globales de pacientes y médicos de la gravedad actual de la enfermedad. La gravedad actual de la enfermedad se puede medir de diversas formas, incluyendo las evaluaciones globales de pacientes o médicos, las evaluaciones del paciente o del médico sobre la sensibilidad articular, la rigidez de inflamación de las articulaciones, el dolor o la función física, los niveles de citocinas, las proporciones de los subtipos de linfocitos B o linfocitos T, la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína reactiva con C. Las medidas adecuadas de atenuación de uno o más síntomas o signos, de inhibir la progresión de una enfermedad artrítica o crónica, o de revertir el daño celular o tisular incluyen medir la gravedad de la enfermedad actual. Otros índices, definiciones, medidas o escalas también se pueden usar para medir la atenuación de uno o más síntomas o signos, la inhibición de la progresión o reversión del daño celular o tisular.

Ejemplos

Ejemplo 1

Un ensayo multicéntrico de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos de búsqueda de dosis con diferentes brazos de dosis diseñado para comparar tres niveles de dosis diferentes de un anticuerpo que neutraliza GM-CSF (en lo sucesivo denominado "anti-GM-CSF-1") que comprende una CDR1 de cadena ligera como se muestra en el SEQ ID NO: 16, una CDR2 de cadena ligera mostrada en el SEQ ID NO:17, una CDR3 de cadena ligera de acuerdo con el SEQ ID NO:18, una CDR1 de cadena pesada mostrada en el SEQ ID NO:14, una CDR2 de cadena pesada mostrada en el SEQ ID NO:15 y una CDR3 de cadena pesada como se representa en el SEQ ID NO:2 (un anticuerpo que tiene una cadena pesada variable y una cadena ligera como se especifica en las SEQ ID NO: 34 y 35) se usa a dosis de 20 mg, 80 mg o 150 mg administradas por vía subcutánea las semanas 0, 2, 6, 10, 14, 18, 22 en combinación con una dosis continua estable de MTX frente a placebo. La preparación de este anticuerpo se desvela en el documento WO 2006/111353.

El efecto del anti-GM-CSF-1 sobre la actividad de la enfermedad y los signos y síntomas se evaluará mediante el examen de las articulaciones (66 articulaciones inflamadas y 68 sensibles) por un evaluador enmascarado. Los reactantes de fase aguda, por ejemplo, DAS28CRP, se medirán en suero y la VSG se medirá en sangre en todas las visitas. El efecto sobre la función (HAQ-DI) y la evaluación global del paciente y el médico de la actividad de la enfermedad se evaluarán utilizando una escala analógica visual (EVA) en todas las visitas al centro.

El efecto sobre la intensidad del dolor de la AR se investigará mediante la captura electrónica de las medidas de dolor de la EVA de dos semanas antes del momento basal y se realizará un seguimiento diario durante todo el período de tratamiento. El cambio en la calidad del dolor se evaluará mediante cuestionarios las semanas 1, 12 y 24. SLANSS se evalúa al inicio del estudio, las semanas 2, 12 y 24. Para el dolor EVA se evalúa en todas las visitas hasta la semana 24. También se explorarán la calidad de vida y los resultados informados por los pacientes. El cambio en el daño estructural de la articulación (cambio de mTSS con respecto al valor basal) se explorará la semana 24. El criterio de valoración principal la semana 12 (cambio medio de DAS28-CRP con respecto al valor basal) es 2 semanas después de la cuarta administración de anti-GM-CSF-1 o placebo.

Basado en la mejora en el recuento de articulaciones sensibles e inflamadas la semana 12, se permitirá el escape temprano al tratamiento de los no respondedores a partir de la semana 14.

La población de sujetos será de sujetos con AR de moderada a grave durante ≥ 6 meses de duración de la enfermedad e insuficientemente controlada con MTX solo o MTX en combinación con uno o más otros FARME o un inhibidor del TNF previo.

Un total de 324 sujetos se asignarán aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento durante el período de tratamiento en una proporción de 1:1:1:1. La aleatorización basal también cubrirá el tratamiento en el período de extensión activo, en el que los sujetos continúan con la misma dosis, excepto para los sujetos aleatorizados a placebo que en la semana 24 se asignarán aleatoriamente a 80 o 150 mg que, en consecuencia, será una proporción de 1:1 de las dosis (80, 150 mg).

El estudio consiste en los siguientes períodos:

- Período de selección (semana -8/-2 hasta la visita basal).
- Período de tratamiento (visita basal 3 (día 1) hasta la semana 24).
- Período de extensión activo (semana 24 a semana 72).
- Período de seguimiento de seguridad (semana 72 a semana 80/12 semanas después de la última administración).

Población del estudio

Los pacientes con AR, cuya enfermedad no está suficientemente controlada con MTX y/u otros FARME en monoterapia o en combinación o glucocorticoides (GC) a una dosis de no más de 10 mg/día, son elegibles para que se le añadan productos biológicos a la terapia actual de MTX/FARME/GC según las recomendaciones actuales.

En el ensayo, el anti-GM-CSF-1 se probará como tratamiento de segunda línea en pacientes sin tratamiento con productos biológicos previo y como tratamiento de tercera línea en pacientes que no han respondido al tratamiento con compuestos anti-TNF.

Los pacientes del ensayo deben haber tenido AR definida por los criterios del ACR de 1987 durante al menos 6 meses antes de la entrada en el ensayo. Los pacientes no tratados previamente con productos biológicos deben haber sido tratados con MTX durante tres meses y, por tanto, son elegibles para un tratamiento de segunda línea. Los pacientes debían tener una enfermedad activa definida como un recuento de articulaciones inflamadas y sensibles ≥ 4 para cada uno (referido al sistema de recuento de 28 articulaciones), y DAS28CRP y DAS28VSG $>$ o igual a 3,2, con 4 o más articulaciones inflamadas, que generalmente se encuentra en pacientes con AR con esta actividad de la enfermedad. Además, los pacientes deben estar en terapia estable actual con MTX. La selección de una población con estas características tiene como objetivo garantizar que el anti-GM-CSF-1 se pruebe en combinación con el fármaco ancla MTX en una población de pacientes adecuada elegible para tratamiento biológico y con una actividad de la enfermedad que proporcione una alta probabilidad de reducir los signos y síntomas. de la AR

Diseño del estudio y tamaño de la muestra

El diseño actual ofrece una potencia superior al 90 % para detectar una diferencia relevante con respecto al placebo en el criterio de valoración principal (cambio medio de DAS28CRP desde el momento basal en la semana 12).

Controles y medicamentos concomitantes

La elección de los controles también es conforme a la Directriz CPMP/EMA (diciembre de 2003, 4). La sección 5.1 de la guía recomienda el uso de controles de placebo por una duración limitada de 3 a 6 meses. El uso de MTX en monoterapia en el grupo tratado con placebo es necesario para evaluar la superioridad de cualquier nivel de dosis de anti-GM-CSF-1 más MTX en comparación con MTX solo, sino también para obtener una indicación de la magnitud de la respuesta si se encuentra.

El uso crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con protección gástrica, corticosteroides e hidroxicloroquina en dosis bajas, todo en dosis estables, está permitido en el estudio para garantizar una atención médica adecuada.

Criterios de valoración de la eficacia

El criterio de valoración continuo DAS28 (DAS28-CRP) se seleccionó como criterio de valoración principal, ya que se considera un criterio de valoración más sensible para los signos y síntomas en comparación con las tasas de respuesta ACR20 dicotómicas más tradicionales y es un parámetro absoluto utilizado en la práctica clínica diaria para seguir la actividad de la enfermedad. y se ha confirmado que es un parámetro adecuado para la evaluación de la actividad de la enfermedad en ensayos clínicos con AR de acuerdo con las recomendaciones colaborativas EULAR/ACR (Fransen y Van Riel 244; Aletaha *et al.* 1371-77).

Para evaluar más a fondo la eficacia de anti-GM-CSF-1 en combinación con MTX para reducir los signos y síntomas de la AR, las proporciones de sujetos que logran ACR 20/50/70 y una respuesta EULAR buena y moderada se evaluarán en el momento del criterio de valoración principal o después de 24 semanas. La proporción de pacientes con AR que lograron la remisión según lo definido por DAS28-CRP, SDAI, CDAI y los nuevos criterios de remisión ACR/EULAR se evaluarán como criterios de valoración secundarios en las semanas 12 y 24.

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) para el tratamiento de la AR deben demostrar la capacidad de prevenir o retrasar la progresión del daño estructural de las articulaciones. Por lo tanto, el efecto del anti-GM-CSF-1 sobre la inhibición del daño articular estructural se explorará después de 24 semanas de tratamiento en este ensayo de búsqueda de dosis, así como en un período de extensión hasta la semana 72. Las radiografías se evaluarán en condiciones de enmascaramiento.

Duración del ensayo

Para la mayoría de los productos biológicos en la AR, se necesitarán hasta 24 semanas para generar un control profundo de la inflamación medible como remisión DAS28 o respuestas ACR de alto nivel como ACR50/70. Por lo tanto, en este ensayo, el período de tratamiento doble ciego es de 24 semanas.

Período de extensión activo (semana 24 a 72)

Los respondedores en la semana 24 serán elegibles para continuar con su dosis actual doble ciego de anti-GM-CSF-1 hasta la semana 70, siempre que la evaluación exhaustiva de la seguridad en todo el nivel de dosis por parte del DMC no haya revelado ningún problema de riesgo-beneficio que evite un periodo de extensión. Los sujetos aleatorizados al inicio del estudio a recibir placebo y que respondan en la semana 24 serán elegibles para continuar en el período de extensión activo aleatorizados a uno de los niveles de dosis más altos de anti-GM-CSF-1 (80 mg, 150 mg) administrados por vía subcutánea cada 4 semanas durante al menos 12 semanas. La justificación de este manejo de los respondedores al placebo después de 24 semanas es que lograr una baja actividad de la enfermedad o una mejora de DAS28CRP > 1,2 con respecto al valor basal no es un objetivo alcanzable en última instancia en la AR, y se puede perseguir una respuesta clínica aún mejor en estos sujetos. Dado que logran una respuesta clínica mejorada (cambio en DAS28-CRP > 1,2) después de 12 semanas en el período de extensión activa, deberían ser elegibles para continuar durante todo el período de extensión activa hasta la semana 70 con esta dosis.

1.1 Periodo de selección

Los sujetos serán seleccionados en la Visita de Selección entre la semana -8 y la semana -3 antes de la administración del IMP, permitiendo una evaluación cuidadosa de la elegibilidad de los sujetos y el lavado del inhibidor de TNF y/o FARME excepto MTX (e hidroxiclороquina y cloroquina). Tres semanas antes del momento basal, el sujeto regresará al centro para la visita donde se verificará la elegibilidad y se capacitará a los sujetos para obtener la captura electrónica del dolor EVA, el cansancio EVA y la rigidez matutina todos los días desde tres semanas antes del inicio y hasta la semana 24.

Los sujetos regresarán a la clínica el día 1, serán sometidos evaluaciones basales y confirmación de elegibilidad y, si en caso de ser elegibles, serán aleatorizados a uno de los grupos de tratamiento en el período de tratamiento, así como en el período de extensión activo.

1.2 El período de tratamiento

Los sujetos elegibles regresarán a la clínica el Día 1 cuando se revisen nuevamente los criterios de elegibilidad, se registrarán las constantes vitales, se realizará una prueba de función pulmonar, evaluación de la eficacia clínica, se recolectarán muestras de sangre y el sujeto recibirá una inyección subcutánea de anti-GM-CSF-1 o placebo.

Antes de abandonar el centro, el sujeto tendrá una evaluación de seguimiento y se le extraerá una muestra de sangre para análisis farmacocinético.

En el período de tratamiento (semana 1 a 24), los sujetos regresarán al centro de estudio para recibir la dosis la semana 2 (s2), 6, 10, 14, 18, 22. Antes de la dosificación, se medirán las constantes vitales, se realizará una prueba de función pulmonar y un examen del lugar de la inyección. La evaluación de la eficacia clínica (SJC y TJC) por parte de un evaluador enmascarado capacitado se llevará a cabo en todas las visitas antes de la administración de anti-GM-CSF-1. Además, se extraerá una muestra de sangre para análisis farmacocinético y de biomarcadores antes de la administración de anti-GM-CSF-1.

Se evaluará la actividad y la seguridad de la enfermedad (incluida la evaluación de laboratorio) de los sujetos dos semanas después de la primera administración de anti-GM-CSF-1 y posteriormente cada mes. Se planean nueve visitas al centro en el período de tratamiento (visita 3 a visita 11).

Se obtendrán radiografías de manos (vista posteroanterior) y pies anteriores (vista anteroposterior) y se digitalizarán para lectura enmascarada al inicio del estudio y en la semana 24 y para aquellos sujetos que participan en el período de extensión activa en la semana 72 o en la última visita del estudio. La evaluación será realizada de forma centralizada por lectores sin conocimiento de las asignaciones de tratamiento y enmascarados para el orden en el que se obtuvieron las imágenes, utilizando la modificación de van der Heijde del método de Sharp (mTSS).

1.3 Período de extensión activa (semana 24 a 72)

Serán elegibles los sujetos que en la semana 24 hayan alcanzado una baja actividad de la enfermedad (DAS28CRP <3,2) o tengan una reducción de DAS28CRP $\geq 1,2$ desde el inicio hasta la semana 24. Los sujetos continuarán con la misma dosis que en el período de tratamiento y el tratamiento se mantendrá enmascarado. Sin embargo, los pacientes tratados con placebo en el período de tratamiento y que cumplan con estos criterios de respuesta no continuarán con el placebo, pero recibirán 80 mg o 150 mg de anti-GM-CSF-1, 1:1, en el período de extensión activa y serán elegibles para continuar en el período de extensión activa hasta la semana 72 si logran una baja actividad de la enfermedad DAS28CRP <3,2 o tienen una reducción de DAS28CRP $\geq 1,2$ después de las 12 semanas iniciales en el período de extensión activa. Si no, tendrán que abandonar el ensayo.

En el período de extensión activa, la actividad de la enfermedad y la seguridad (incluida la evaluación de laboratorio) se evaluarán periódicamente los primeros 3 meses y posteriormente cada 3 meses hasta la semana 72.

1.4 Período de seguimiento de seguridad (12 semanas después de la finalización del ensayo/interrupción prematura)

Dos contactos del centro, donde la primera puede ser una llamada telefónica, se programan para realizar un seguimiento de los posibles acontecimientos adversos y la inmunogenicidad antes del final del ensayo. En este periodo, el investigador puede, a su propia discreción, iniciar el tratamiento del sujeto según la práctica médica actual.

Para los sujetos que entran en el período de extensión activa, el ensayo tendrá una duración total de hasta 88 semanas.

Los datos sobre la exposición de anti-GM-CSF-1 (PK) se recopilarán durante el período de tratamiento en todas las visitas de dosificación. Es más, los datos de PK se recopilarán durante el período de extensión activa de acuerdo con el programa de procedimientos del estudio.

Ejemplo 2

Un estudio de imágenes de 24 semanas, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, controlado con fármaco activo, exploratorio y de prueba de mecanismo que investiga la eficacia de 150 mg de GM-CSF neutralizante anti-primate mencionado en el Ejemplo 1 administrado por vía subcutánea en comparación con el anticuerpo anti-TNF adalimumab en pacientes con AR temprana de moderada a grave diagnosticada en los 6 meses anteriores y controlada inadecuadamente solo por MTX.

Se incluirá a un total de 36 sujetos que permanecerán en el estudio durante un máximo de 44 semanas. El estudio consiste en los siguientes períodos:

- Período de selección (semana -4/-2 hasta la visita basal).
- Período de tratamiento (visita basal [día 1] hasta la semana 24).
- Período sin Tratamiento (semana 25 hasta la semana 40).
- Visita de fin de estudio (semana 40).

Los sujetos se asignarán de forma aleatoria en una proporción de 2:1 a los siguientes grupos de tratamiento abierto:

- 1) Neutralizante anti-GM-CSF de primate 300 mg por vía subcutánea (SC) como dosis de carga que se administra la semana 0 seguida de 150 mg SC administrados las semanas 2, 6, 10, 14, 18 y 22 como complemento a MTX estable semanal y ácido fólico: 24 sujetos;
- 2) Control activo, 40 mg de adalimumab SC administrado las semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 y 22 como complemento del MTX estable semanal y del ácido fólico: 12 sujetos.

Objetivo(s) principal(es)

Para explorar el efecto sobre los marcadores de imágenes de daño estructural medidos como cambio con respecto al valor basal en la sinovitis, la progresión de la erosión y el edema de la médula ósea (osteítis), en las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) y la muñeca la semana 24 en RMI utilizando la puntuación RAMRIS OMERACT.

Objetivo(s) secundario(s)

Explorar el efecto sobre los marcadores de imágenes de daño estructural medidos como EL cambio desde el valor basal en los parámetros de resonancia magnética potenciada con contraste dinámico (DCE) en la semana 24 en las articulaciones MCP y la muñeca. Explorar otros resultados de eficacia del anti-GM-CSF en la AR, tal como la puntuación de Actividad de la Enfermedad 28 basada en la proteína reactiva con C (DAS28-CRP) y los criterios 20, 50 y 70 del American College of Rheumatology (ACR). Explorar la velocidad de aparición de la eficacia medida como efecto sobre la sinovitis, el edema de médula ósea, la erosión (RAMRIS) y la perfusión sinovial mediante estática y DCE-MRI las semanas 6 y 12. Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la coadministración de anticuerpos anti-GM-CSF/MTX.

Criterios de valoración

Criterios de valoración principales

Cambio respecto al valor basal en la sinovitis, la erosión y el edema de la médula ósea (osteítis), en la RMI de la MCP y la muñeca con RAMRIS OMERACT la semana 24.

Criterios de valoración secundarios

Evaluar los cambios en:

- Perfusión vascular de la membrana sinovial medida como un cambio con respecto al valor inicial en los parámetros de resonancia magnética potenciada con contraste dinámico (DCE-MRI) la semana 24. La capacidad para inducir la remisión sinovial (ausencia de inflamación sinovial) se evaluará las semanas 6 y 12 utilizando parámetros estáticos (puntuación de sinovitis RAMRIS OMERACT) y DCE-MRI;
- Proporción de sujetos que alcanzaron la remisión DAS28-CRP ($<2,6$) la semana 24.
- Proporción de sujetos que alcanzaron una baja actividad de la enfermedad DAS28-CRP ($<3,2$) la semana 24.
- Actividad clínica de la enfermedad medida como disminución en DAS28-CRP con respecto al valor basal en todas las visitas posbasales aplicables.
- Proporción de remisión clínica definida como SDAI $<3,3$ la semana 24 con respecto al valor basal.
- Proporción de baja actividad de la enfermedad definida como SDAI <1 la semana 24 con respecto al valor basal.
- Efecto sobre los signos y síntomas medido como la proporción de sujetos que lograron ACR20, 50 y 70 en todas las visitas posbasales aplicables, incluidas las visitas hasta la semana 40.

Sujetos de estudio

Adultos de sexo masculino y femenino de 18 años con AR temprana de moderada a grave.

Los sujetos tienen

- Recuento de articulaciones inflamadas (SJC) ≥ 4 y recuento de articulaciones sensibles (TJC) ≥ 4 (referido al sistema de recuento de 28 articulaciones) en la visita de selección y basal; y
- Proteína reactiva con C (CRP) $\geq 4,3$ mg/l en la visita de selección y VSG ≥ 28 mm/h, y
- Evidencia en imágenes (ultrasonido powerdoppler) de inflamación moderada a severa de al menos una articulación MCP de la mano dominante o una articulación de la muñeca dominante en la visita de selección y basal;
- Recibió MTX semanal durante al menos 3 meses antes de la visita de selección; y
- Recibió tratamiento con MTX ≥ 15 -25 mg/semana a una dosis estable a través de la misma vía de administración y formulación durante al menos 8 semanas antes de la visita basal o
- El sujeto está recibiendo una dosis estable durante al menos 8 semanas de MTX de $\geq 7,5$ mg/semana es aceptable, si la dosis de MTX se ha reducido por motivos de intolerancia documentada a MTX,
- El sujeto está dispuesto a continuar o iniciar el tratamiento con ácido fólico oral (al menos 5 mg/semana) o equivalente y ser tratado durante todo el ensayo (co-medicación obligatoria para el tratamiento con MTX).

Medicación y materiales del estudio

Se administró 1 ml de solución de 150 mg/ml para inyección subcutánea de anticuerpos anti-GM-CSF al paciente que participaba en el estudio

Medicamento comparador

Adalimumab en una cantidad de 40 mg administrados en semanas alternas como dosis única mediante inyección subcutánea. Se continuó con el metotrexato durante el tratamiento con adalimumab.

Medicamento complementario

Se continuó el tratamiento concomitante con MTX semanal (15-25 mg) a dosis estables, se continuó con suplementación oral apropiada de ácido fólico/(al menos 5 mg/semana) ácido folínico o equivalente durante todo el estudio (comedicación obligatoria para el tratamiento con MTX).

Todos los medicamentos del estudio se administraron tras la visita de los sujetos participantes en la clínica para la dosificación del fármaco del estudio las semanas 0, 2, 6, 10, 14, 18 y 22 si se asignaron a anti-GM-CSF. Los sujetos asignados a tomar adalimumab visitarán la clínica para la dosificación del fármaco del estudio las semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 y 22.

Tabla 1: Dosis administradas

Grupo de tratamiento	Dosis	Descripción del tratamiento
Solución inyectable de anti-GM-CSF	150 mg/ml	1 ml de inyección subcutánea
Jeringa precargada de adalimumab	40 mg	Inyección subcutánea

Medidas de la eficacia

RMI

La RMI de la mano y la muñeca dominantes se realizó al inicio del estudio y las semanas 6, 12 y 24. Se tomaron varias imágenes de RMI antes y después de la inyección de contrato usando, ultrasonidos con gadolinio. Powerdoppler. El Powerdoppler US se realizó en la mano dominante o en la muñeca dominante en el momento de la selección y basal para confirmar la evidencia de inflamación moderada a grave para la elegibilidad.

DAS28-CRP/VSG

La puntuación DAS28-CRP se calculó en la selección y basal y en las visitas en las semanas 2, 6, 10, 12, 18, 24, 32 y 40.

La puntuación de actividad de la enfermedad 28 (DAS28) combina información relacionada con la cantidad de articulaciones inflamadas y sensibles, además de una medida de salud general y la respuesta de fase aguda. El DAS28 es una modificación del DAS original y se basa en un recuento de 28 articulaciones inflamadas y sensibles y se ha utilizado para evaluar objetivamente la respuesta de un sujeto al tratamiento. El DAS 28 CRP utiliza puntuaciones articulares de las siguientes 28 articulaciones: codos, hombros, codo, muñecas, metacarpofalángicas I-V, interfalángicas proximales I-V y rodillas. La IT se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28 (CRP)} = 0,56 \cdot \sqrt{(\text{TJC28})} + 0,28 \cdot \sqrt{(\text{SJC28})} + 0,014 \cdot \text{GH} + 0,36 \cdot \ln(\text{CRP} + 1) + 0,96$$

Donde TJC = Recuento de articulaciones sensibles, SJC = Recuento de articulaciones inflamadas, (GH = evaluación del sujeto de la actividad de la enfermedad utilizando una escala analógica visual (EVA) de 100 mm con 0 = mejor, 100 = peor) y CRP = proteína reactiva con C (en mg/l).

El DAS 28 VSG es muy similar al DAS 28 CRP pero utiliza VSG (velocidad de sedimentación globular) en lugar de CRP en la siguiente fórmula. El centro midió el DAS28 (VSG) en el momento de la aleatorización para verificar los criterios de elegibilidad.

$$\text{DAS28 (ESR)} = 0,56 \cdot \sqrt{(\text{TJC28})} + 0,28 \cdot \sqrt{(\text{SJC28})} + 0,014 \cdot \text{GH} + 0,70 \cdot \ln(\text{ESR}) + 0,70$$

VSG en mm/hora.

Evaluación de los criterios del American College of Rheumatology (ACR)

La evaluación de los Criterios ACR se realizó en las visitas de selección y basal y en las visitas en las semanas 2, 6, 10, 12, 18, 24, 32 y 40.

La tasa de respuesta ACR20/50/70 se incluye como criterios de valoración secundarios de eficacia en todas las visitas posbasales aplicables, incluidas las visitas hasta la semana 40. Los respondedores se definirán como aquellos sujetos cuya mejora desde el momento basal a la semana 40 cumple los siguientes criterios:

≥ 20/50/70 % de reducción en el TJC (66/68).

≥ 20/50/70 % de reducción en el SJC (66/68).

≥ 20/50/70 % de reducción en tres de las siguientes medidas adicionales:

EVA Global del paciente y Global del médico y HAQ-DI

La evaluación global del paciente/médico de la actividad de la enfermedad captura el estado de la enfermedad durante los 7 días anteriores al día de la visita. Tanto el sujeto como el médico evaluarán la actividad de la enfermedad utilizando una EVA de 100 mm (con los criterios de valoración 0 = nada activa y 100 = extremadamente activa). El sujeto y el médico marcarán estos puntos en la escala utilizando el dispositivo del centro electrónico.

La evaluación del paciente del dolor se centró en el dolor (dolor EVA) experimentado durante los 7 días anteriores, como se registró durante las visitas al centro del estudio. Se documentará la intensidad máxima del dolor, como parte del HAQ-DI, marcando el valor respectivo en una EVA contenida dentro de un dispositivo de centro electrónico (línea de 100 mm con los criterios de valoración 0 = ningún dolor en absoluto, y 100 = dolor muy intenso).

El cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (HAQ-DI) será la base para la autoevaluación de los sujetos sobre su estado de salud. El HAQ-DI incluye ocho bloques de preguntas que cubren las dificultades encontradas en los 7 días anteriores al realizar actividades diarias simples, tales como la higiene personal (lavarse y vestirse o desvestirse), la movilidad doméstica y al aire libre (caminar, montar pasos, ir de compras, llevar cosas), así como la ingesta de alimentos o bebidas y el manejo de herramientas utilizadas en la vida diaria.

Es más, se pregunta sobre el uso de ayudas mecánicas y la necesidad de ayudantes. El investigador comprobará la

plausibilidad y la integridad de las entradas, sin influir en los sujetos en sus valoraciones.

La EVA Global del Paciente y Global del Médico y el HAQ-DI se realizó en las visitas de selección y basal y las visitas en las semanas 2, 6, 10, 12, 18, 24, 32 y 40.

5 Los participantes del estudio completaron el cuestionario de salud EuroQoL (EQ-5D) al inicio del estudio y las semanas 6, 12 y 24.

Evaluaciones de seguridad

10 Las evaluaciones de seguridad se realizarán durante todo el ensayo mediante el seguimiento de los acontecimientos adversos (AA), exploraciones físicas, constantes vitales, resultados de laboratorio (hematología, bioquímica sérica y análisis de orina), pruebas de función pulmonar y electrocardiogramas (ECG). Adicionalmente, se realizará un seguimiento exhaustivo y extenso de los síntomas y signos pulmonares (incluida la pulsioximetría y un cuestionario de disnea, en todas las visitas, radiografías de tórax y pruebas de función pulmonar, en momentos seleccionados) para identificar cualquier signo de PAP potencial en una etapa temprana.

LISTADO DE SECUENCIAS

20 <110> Takeda GmbH

< 120> ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES DE GM-CSF PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE O COMO ANALGÉSICOS

25 <130> T 7912/MH

<150> US 61/871904

<151> 30/08/2013

30 <150> US 61/871900

<151> 30/08/2013

<160> 56

35 <170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

40 <213> secuencia artificial

<220>

<223> CDR-H3 7A-701

45 <400> 1

Ser	Gly	Leu	Ile	Ala	Asn	His	Met	Thr	Pro
1				5					10

<210> 2

50 <211> 10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

55 <223> CDR-H3 7B1-502

<400> 2

Thr	Thr	Leu	Ile	Ser	Val	Tyr	Phe	Asp	Tyr
1				5					10

60

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>
 <223> CDR-H3 L38-A1
 5 <400> 3
 Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp
 1 5 10
 10 <210> 4
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15 <220>
 <223> CDR-H3 L38-A12
 <400> 4
 Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro
 1 5 10
 20 <210> 5
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25 <220>
 <223> CDR-H3 L38-G7
 <400> 5
 30 Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 35 <210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 40 <220>
 <223> CDR-H3 L39-D11
 <400> 6
 Ser Gly Leu Leu Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 45 <210> 7
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 50 <220>
 <223> CDR-H3 E1-37-E7
 <400> 7
 Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro
 1 5 10
 55 <210> 8
 <211> 10
 <212> PRT
 60 <213> secuencia artificial

ES 2 860 480 T3

<220>
 <223> CDR-H3 MI_3-82
 <400> 8
 5 Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp
 1 5 10
 <210> 9
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-23
 15 <400> 9
 Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser
 1 5 10
 20 <210> 10
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25 <220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-28
 <400> 10
 Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr
 1 5 10
 30 <210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 35 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-50
 40 <400> 11
 Ser Thr His Phe Ser Ala Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 45 <210> 12
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 50 <220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-65
 <400> 12
 Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn
 1 5 10
 55 <210> 13
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

ES 2 860 480 T3

<220>
 <223> CDR-H3 Ln4p-90
 5 <400> 13
 Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro
 1 5 10
 10 <210> 14
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15 <220>
 <223> CDR-H1 7B1-502
 <400> 14
 Asp Tyr Leu Leu His
 1 5
 20 <210> 15
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25 <220>
 <223> CDR-H2 7B1-502
 <400> 15
 30 Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 35 <210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 40 <220>
 <223> CDR-L1 5-306
 <400> 16
 Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile Leu Asn
 1 5 10
 45 <210> 17
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 50 <220>
 <223> CDR-L2 5-306
 <400> 17
 Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5
 55 <210> 18

<211> 9
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5 <220>
 <223> CDR-L3 5-306
 <400> 18
 Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg Thr
 10 1 5
 <210> 19
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> VL 5-306* L-versión
 20 <400> 19
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Ile
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 25 <210> 20
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 30 <223> VH con CDR-H3 = 7A-701
 <400> 20

ES 2 860 480 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> VH con CDR-H3 = 7B1-502*

<400> 21

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

ES 2 860 480 T3

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> VH con CDR-H3 = 3077*

<400> 22

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 119
<212> PRT

ES 2 860 480 T3

<213> secuencia artificial

<220>

<223> VH con CDR-H3 = L38-A1

5

<400> 23

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 24

<211> 119

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> VH con CDR-H3 = L38-A12

<400> 24

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

20

ES 2 860 480 T3

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> VH con CDR-H3 = L38-G7

<400> 25

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 119
<212> PRT

ES 2 860 480 T3

<213> secuencia artificial

<220>

<223> VH con CDR-H3 = L39-D11

5

<400> 26

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 27

<211> 119

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> VH con CDR-H3 = E1-37-E7

<400> 27

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

20

ES 2 860 480 T3

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> VH con CDR-H3 = MI_3-82

<400> 28

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 119
<212> PRT

ES 2 860 480 T3

<213> secuencia artificial

<220>

<223> VH con CDR-H3 = Ln4p-23

5

<400> 29

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Lys Leu Thr Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 30

<211> 119

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> VH con CDR-H3 = Ln4p-28

<400> 30

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

20

ES 2 860 480 T3

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> VH con CDR-H3 = Ln4p-50

<400> 31

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 119

ES 2 860 480 T3

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> VH con CDR-H3 = Ln4p-65

<400> 32

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> VH con CDR-H3 = Ln4p-90

<400> 33

20

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

ES 2 860 480 T3

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 214
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Cadena ligera 5-306* L-versión

<400> 34

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
85 90 95

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

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

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

ES 2 860 480 T3

130

135

140

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 35

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = 7B1-502*

<400> 35

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 36

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 =7A-701*

<400> 36

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Asn His Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 37

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = L38-A1*

<400> 37

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Leu Asp Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 38

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = L38-A12*

<400> 38

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Ala Leu Ser Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 39

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = L38-G7*

<400> 39

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Thr Ser Leu Met Ser Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

5

10

15

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 40

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = L39-D11*

<400> 40

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

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

5

10

15

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 41
<211> 449
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Cadena pesada con CDR-H3 = E1-37-E7*

<400> 41

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu Gly Met His Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 42

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = MI_3-82*

<400> 42

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Phe Asp Ala Leu Arg Asp Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

- 5 <210> 43
- <211> 449
- <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Cadena pesada con CDR-H3 = Ln4p-23*
- <400> 43

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 44

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = Ln4p-28*

<400> 44

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Asn Leu His Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 45

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = Ln4p-50*

<400> 45

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

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

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 46

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = Ln4p-65*

<400> 46

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Met Asp Lys Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 47

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = Ln4p-90*

<400> 47

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Leu Ile Ile Asp Asn Leu Asn Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 48

<211> 449

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada con CDR-H3 = 3077*

<400> 48

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

ES 2 860 480 T3

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

ES 2 860 480 T3

370

375

380

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

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

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

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

Lys

<210> 49

<211> 127

<212> PRT

<213> GM-CSF humano

<400> 49

Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val
1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
20 25 30

Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp
35 40 45

Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
50 55 60

Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
65 70 75 80

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
115 120 125

<210> 50

<211> 127

<212> PRT

ES 2 860 480 T3

<213> GM-CSF de macaco

<400> 50

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

5

<210> 51

<211> 127

<212> PRT

10 <213> GM-CSF de gibbon

<400> 51

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

15

ES 2 860 480 T3

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Ile Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Gly
115 120 125

<210> 52
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> VH con CDR-H3 7B1-502

<400> 52

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Thr Thr Leu Ile Ser Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 53
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> VH con CDR-H3 3077

<400> 53

ES 2 860 480 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Leu Asn Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> VL 5-306

<400> 54

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

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

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

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

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

ES 2 860 480 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
85 90 95

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

<210> 55
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> VL 5-306* V-versión

<400> 55

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Arg
85 90 95

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

<210> 56
<211> 10
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> CDR-H3 3077

<400> 56

Ser Gly Leu Ile Ala Val Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, en donde el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, se usan de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:
- (i) una primera dosis inicial,
 - (ii) seguida de la administración de una segunda dosis dentro de un período de 7 a 21 días o de 21 a 35 días después de la primera dosis inicial,
 - (iii) al menos una dosis adicional administrada dentro de un período de 21-35 días después de dicha segunda dosis,
 - (iv) seguida opcionalmente de dosis adicionales administradas en intervalos de 21-35 días,
- en donde dichos anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo comprenden en su región variable de cadena ligera una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:16, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 17 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO: 18; y que comprende, en su región variable de cadena pesada, una región CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:14, una región CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en el SEQ ID NO:15 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en las SEQ ID NO: 1-13 o 56.
2. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, se usan de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:
- (i) una primera dosis inicial,
 - (ii) seguida de la administración de una segunda dosis después de 14 días o 28 días después de la primera dosis inicial,
 - (iii) al menos una dosis adicional administrada después de 28 días después de dicha segunda dosis,
 - (iv) seguida opcionalmente de dosis adicionales administradas en intervalos de 28 días.
3. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, se usan de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:
- (i) una primera dosis inicial,
 - (ii) seguida de la administración de una segunda dosis después de 14 días después de la primera dosis inicial,
 - (iii) al menos una dosis adicional administrada después de 28 días después de dicha segunda dosis,
 - (iv) seguida opcionalmente de dosis adicionales administradas en intervalos de 28 días, y
- en donde los pacientes reciben al menos un fármaco antiinflamatorio adicional seleccionado del grupo que comprende FARME, corticoesteroides, AINE, opioides y fármacos biológicos.
4. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, se usan de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:
- (i) una primera dosis inicial,
 - (ii) seguida de la administración de una segunda dosis después de 14 días después de la primera dosis inicial,
 - (iii) al menos una dosis adicional administrada después de 28 días después de dicha segunda dosis,
 - (iv) seguida opcionalmente de dosis adicionales administradas en intervalos de 28 días, y
- en donde el al menos un fármaco antiinflamatorio adicional se selecciona de compuestos antifolato.
5. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, se usan de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:
- (i) una primera dosis inicial,
 - (ii) seguida de la administración de una segunda dosis después de 14 días después de la primera dosis inicial,
 - (iii) al menos una dosis adicional administrada después de 28 días después de dicha segunda dosis,

(iv) seguida opcionalmente de dosis adicionales administradas en intervalos de 28 días, y

en donde el compuesto antifolato es metotrexato.

5 6. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, se usan de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

10 (i) una primera dosis inicial,
(ii) seguida de la administración de una segunda dosis después de 14 días,
(iii) al menos una dosis adicional administrada después de 28 días después de dicha segunda dosis,
(iv) seguida opcionalmente de dosis adicionales administradas en intervalos de 28 días, y

15 en donde el metotrexato se administra una vez a la semana.

7. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en donde el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, se usan de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

20 (i) una primera dosis inicial,
(ii) seguida de la administración de una segunda dosis después de 14 días después de la primera dosis inicial,
(iii) al menos una dosis adicional administrada después de 28 días después de dicha segunda dosis,
25 (iv) seguida opcionalmente de dosis adicionales administradas en intervalos de 28 días, y

en donde el al menos un fármaco antiinflamatorio adicional es metotrexato que se administra una vez a la semana a una dosis por administración de 7,5 a 25mg, p. ej., 7,5 a 15 mg.

30 8. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, se usan de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

35 (i) una primera dosis inicial,
(ii) seguida de la administración de una segunda dosis después de 14 días después de la primera dosis inicial,
(iii) al menos una dosis adicional administrada después de 28 días después de dicha segunda dosis,
(iv) seguida opcionalmente de dosis adicionales administradas en intervalos de 28 días, y

40 en donde el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo se formulan para administración subcutánea.

9. Un anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los pacientes se seleccionan de los siguientes subgrupos de pacientes:

45 a-1) Pacientes no tratados por una enfermedad inflamatoria, seleccionada de un grupo que comprende artritis reumatoide, LES, artritis psoriásica o artrosis, o
a-2) Pacientes no tratados por dolor asociado a un grupo de enfermedades inflamatorias que comprenden artritis reumatoide, LES, artritis psoriásica o artrosis, o
50 a-3) Pacientes tratados por una afección inflamatoria.

10. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, se usan de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

55 (i) una primera dosis inicial,
(ii) seguida de la administración de una segunda dosis después de 14 días después de la primera dosis inicial,
(iii) al menos una dosis adicional administrada después de 28 días después de dicha segunda dosis,
60 (iv) seguida opcionalmente de dosis adicionales administradas en intervalos de 28 días y en donde los pacientes se seleccionan de los siguientes subgrupos:

a-1) Pacientes no tratados por una afección inflamatoria o por dolor, seleccionados además de

65 - individuos con AR que no han sido tratados previamente por AR, o
- individuos que no han sido tratados previamente por AR que se diagnosticaron como pacientes con AR

al menos 6 meses antes de la primera dosis inicial, al menos 1 año antes de la primera dosis inicial, 2 años antes de la primera dosis inicial, 3 años antes de la primera dosis inicial, 4 años antes de la primera dosis inicial o más de 5 años antes de la primera dosis inicial, o

a-2) Pacientes tratados por AR que no han recibido medicación para el dolor además del tratamiento para la AR,

a-3) Pacientes tratados por una afección inflamatoria, seleccionada del grupo que comprende artritis reumatoide, LES, artritis psoriásica o artrosis seleccionados de los siguientes subgrupos:

- pacientes que reciben un tratamiento con FARME no biológico, pero que no han sido tratados previamente con productos biológicos (que no han recibido tratamiento previo con productos biológicos),
- pacientes que reciben un tratamiento con compuestos antifolato, p. ej., metotrexato u otros DMARD y/o glucocorticoides,

- pacientes que reciben un tratamiento con compuestos antifolato, p. ej., metotrexato, que no padecen neutropenia,

- pacientes tratados con metotrexato durante al menos 3 meses, en donde dichos pacientes reciben además ácido fólico o ácido fólico los días posteriores a la administración de metotrexato, pero no el día en que se administra metotrexato,

- pacientes tratados con metotrexato pero no tratados conjuntamente con antagonistas del receptor de adenosina seleccionados de un grupo que comprende teofilina y cafeína,

- pacientes tratados con metotrexato sin ningún signo de supresión medular, comprendiendo dichos signos neutropenia, durante al menos 12 semanas después de la administración inicial de dosis semanales de 7,5 a 25 mg por semana, p. ej., después de la administración inicial de dosis semanales de 7,5-15 mg por semana,

- pacientes tratados con metotrexato, que tienen un polimorfismo genético en al menos un gen de timidilato sintasa, el gen de la transformilasa AICAR o el gen de RFC1;

- pacientes sin polimorfismo en C677T en el MTHFR (gen de metilentetrahidrofolato reductasa),

- pacientes con AR insuficientemente controlada tratados con metotrexato durante al menos 3 meses con actividad de la enfermedad moderada, de moderada a grave o grave,

- - pacientes con AR insuficientemente controlada tratados con FARME seleccionados de sulfasalazina, leflunomida o hidroxicloroquina durante al menos 3 meses con actividad de la enfermedad moderada, de moderada a grave o grave,

- pacientes con actividad de la enfermedad AR moderada, de moderada a grave o grave insuficientemente controlada tratada con metotrexato durante al menos 3 meses en combinación con otro FARME no biológico, un compuesto antifolato, metotrexato,

- pacientes seleccionados del grupo de individuos que reciben tratamiento con FARME no biológico, tratamiento con un compuesto antifolato, tratamiento con metotrexato, más tratamiento biológico, en donde el tratamiento biológico se selecciona del grupo de compuestos que comprenden

- antagonistas anti-citocinas seleccionados de un grupo de antagonistas químicos y anticuerpos o derivados de los mismos,

- antagonistas del receptor de citocinas seleccionados de un grupo que comprende antagonistas químicos y anticuerpos o derivados de los mismos,

- agentes neutralizantes de TNF-alfa seleccionados de un grupo que comprende agentes neutralizantes químicos y anticuerpos o derivados de los mismos,

- agentes neutralizantes de IL-1 seleccionados de un grupo que comprende agentes neutralizantes químicos y anticuerpos o derivados de los mismos,

- agentes neutralizantes de IL-6 seleccionados de un grupo que comprende agentes neutralizantes químicos y anticuerpos o derivados de los mismos,

- agentes neutralizantes de IL-6R seleccionados de un grupo que comprende agentes neutralizantes químicos y anticuerpos o derivados de los mismos,

- agentes neutralizantes de IL-17 seleccionados de un grupo que comprende agentes neutralizantes químicos y anticuerpos o derivados de los mismos, y

- agentes neutralizantes de CD20 seleccionados de un grupo que comprende agentes neutralizantes químicos y anticuerpos o derivados de los mismos,

- pacientes con AR insuficientemente controlada tratados con metotrexato durante al menos 3 meses en combinación con un FARME biológico con actividad de la enfermedad moderada, de moderada a grave o grave,

a-4) Pacientes tratados por dolor inflamatorio que comprenden individuos seleccionados de los siguientes subgrupos de pacientes:

- pacientes tratados por dolor asociado a una enfermedad distinta de la artritis reumatoide, en donde dicha enfermedad se selecciona de enfermedades autoinmunitarias, neuropatías o enfermedades inflamatorias,

- pacientes tratados con metotrexato durante al menos 3 meses en combinación con un FARME biológico

- con actividad de la enfermedad moderada/moderada a grave/grave, en donde el dolor inflamatorio no está suficientemente controlado por el tratamiento
- pacientes con un tratamiento con FARME no biológico y reducción de los signos y síntomas de la AR e inhibición de la progresión del daño estructural, en donde el dolor persiste o remite,
 - pacientes sin signos de inflamación en curso, donde el dolor en las articulaciones todavía está presente,
 - pacientes insuficientemente controlados con metotrexato
 - pacientes que no estaban suficientemente controlados con el tratamiento con metotrexato más inhibidor de TNP alfa;
 - pacientes con AR insuficientemente controlada tratados con FARME seleccionados de sulfasalazina, leflunomida o hidroxicloroquina durante al menos 3 meses con actividad de la enfermedad moderada, de moderada a grave o grave,
 - pacientes que no padecen neutropenia; o
 - pacientes que no han sido tratados con GM-CSF antes de la primera dosis inicial;
 - pacientes que no han sido tratados previamente para corregir las citopenias inducidas por la quimioterapia y para contrarrestar la predisposición relacionada con la citopenia a las infecciones y hemorragias,
 - pacientes que no padecen problemas de las vías respiratorias, particularmente, problemas pulmonares asociados a infecciones.
11. Un anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la administración de la segunda dosis es de 21 a 35 días o 28 días después de la primera dosis inicial.
12. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el paciente padece artritis reumatoide moderada, de moderada a grave o grave.
13. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo se formula para administración subcutánea.
14. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la primera dosis inicial de dichos anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo, así como la segunda dosis, la tercera dosis y, opcionalmente, las dosis adicionales administradas en intervalos de aproximadamente 28 días, comprenden una cantidad de 10 a 50 mg, o de 25 a 100 mg o de 50 a 300 mg.
15. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la primera dosis inicial de dichos anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo, así como la segunda dosis, la tercera dosis y, opcionalmente, las dosis adicionales administradas en intervalos de aproximadamente 28 días, comprenden una cantidad de 20 mg o de 80 mg o de 150 mg.
16. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprenden una secuencia de aminoácidos de cadena ligera como se expone en el SEQ ID NO:34 y una secuencia de aminoácidos de cadena pesada como se expone en el SEQ ID NO: 35.
17. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sujeto padece artritis reumatoide moderada, de moderada a grave o grave que no está suficientemente controlada con metotrexato solo o con metotrexato en combinación con al menos otro(s) FARME químicos y/o al menos un inhibidor del TNF y/o al menos un inhibidor de una citocina diferente del TNF, p. ej., un inhibidor de IL-6R.
18. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 17, en donde el anticuerpo neutralizante o el fragmento funcional del mismo se administran por vía subcutánea.
19. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el anticuerpo neutralizante o el fragmento funcional del mismo como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, se administran por vía subcutánea en al menos 3, al menos 5 o al menos 7 dosis durante al menos 21 semanas.
20. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 17-19, en donde los daños estructurales en las articulaciones no avanzan durante al menos 1 año posterior al inicio del tratamiento.

21. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo que se unen específicamente al GM-CSF de primates, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 17-20, en donde la actividad de la enfermedad (DAS28CRP) después de al menos 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento, p. ej., al menos 24 semanas después del inicio del tratamiento, se reduce a una puntuación DAS de <3,2.
22. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera dosis es opcionalmente una dosis de carga con dichos anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo, que comprende dos veces la cantidad de anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo administrado como la primera dosis, según se define en las reivindicaciones anteriores, preferentemente 40 mg, 80 mg, 160 mg o 300 mg de dicho anticuerpo neutralizante o fragmento funcional del mismo.
23. El anticuerpo neutralizante o un fragmento funcional para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 anteriores, en donde se administra una dosis de carga de aproximadamente 250 a 400 mg, preferentemente de 300 mg, aproximadamente 7 a 21 días, 10 a 18, o 14 días antes de la primera dosis.