

## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígenos del mismo que se une específicamente interleuquina-25 (IL-25) humana, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo presenta dos o más de las siguientes características:

- (a) es un anticuerpo monoclonal completamente humano;
- (b) se une a IL-25 humana con un KD de menos de alrededor de 120 pM medida por resonancia de plasma superficial a 25 °C;
- (c) se une a IL-25 humana con una vida media disociativa ( $t_{1/2}$ ) superior a unos 105 minutos, que se mide por resonancia de plasma superficial a 25 °C;
- (d) bloquea la señalización de IL-25 humana en células modificadas para expresar un receptor de IL-25 (IL-17RA/IL-17RB) con un IC50 de menos de alrededor de 2 nM;
- (e) bloquea la señalización de IL-25 humana en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) con un IC50 de menos de alrededor de 16 nM;
- (f) reduce niveles de IgE en circulación y/o en pulmón de un mamífero que sobreexpresa IL-25;
- (g) reduce metaplasia de células caliciformes en un mamífero que sobreexpresa IL-25;
- (h) comprende tres cadenas pesadas de regiones determinantes de complementariedad (HCDRs) dentro de una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1; o
- (i) comprende tres cadenas livianas de regiones determinantes de complementariedad (LCDRs) dentro de una región variable de cadena liviana (LCVR) que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1

2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo se une a IL-25 humana con un KD de menos de aproximadamente 100 pM medida por resonancia de plasma superficial a 25 °C o 37 °C.

3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo se une a IL-25 humana con un KD inferior a 60 pM medido según resonancia de plasma superficial a 25 °C o 37 °C.

4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-3, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo se une a IL-25 humana con un KD inferior a 40 pM medido según resonancia de plasma superficial a 25 °C o 37 °C.

5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-4, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo se une a IL-25

humana con un KD de menos de alrededor de 20 pM medido según resonancia de plasma superficial a 25 °C o 37 °C.

6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-5, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo se une a IL-25 humana con un  $t_{1/2}$  superior a unos 150 minutos medido según resonancia de plasma superficial a una temperatura de 25 °C.

7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-6, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo se une a IL-25 humana con un  $t_{1/2}$  superior a unos 200 minutos medido según resonancia de plasma superficial a una temperatura de 25 °C.

8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-7, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo se une a IL-25 humana con un  $t_{1/2}$  superior a unos 250 minutos medido según resonancia de plasma superficial a una temperatura de 25 °C.

9. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-8, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo se une a IL-25 humana con un  $t_{1/2}$  superior a unos 400 minutos medido según resonancia de plasma superficial a una temperatura de 25 °C.

10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-9, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo bloquea la señalización de IL-25 humana en células modificadas para expresar un receptor de IL-25 (IL-17RA/IL-17RB) con un IC50 de menos de alrededor de 720 pM.

11. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-10, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo bloquea la señalización de IL-25 humana en células modificadas para expresar un receptor de IL-25 (IL-17RA/IL-17RB) con un IC50 de menos de alrededor de 500 pM.

12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-11, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo bloquea la señalización de IL-25 humana en células modificadas para expresar un receptor de IL-25 (IL-17RA/IL-17RB) con un IC50 de menos de alrededor de 100 pM.

13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-12, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo bloquea la señalización de IL-25 humana en PBMCs humanas con un IC50 de menos de alrededor de 2,0nM.

14. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-13, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo bloquea la señalización de IL-25 humana en PBMCs humanas con un IC50 de menos de alrededor de 700pM.

15. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-14, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo bloquea la señalización de IL-25 humana en PBMCs humanas con un IC50 en un rango desde alrededor de 30 pM a alrededor de 150 pM.

16. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígenos del mismo que se une a interleuquina-25 (IL-25) humana, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo compite por unirse a IL-25 humana con un anticuerpo de referencia que comprende un par de secuencias de aminoácidos para una región variable de cadena pesada /región variable de cadena liviana (HCVR/LCVR) como se establece en la Tabla 1.

17. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque el anticuerpo de referencia comprende un par de secuencia de aminoácidos HCVR/LCVR del grupo consistente de SEQ ID NOs: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250 y 258/266.

18. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígenos del mismo que se une a interleuquina-25 (IL-25) humana, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo se une al mismo epítipo de IL-25 humana que un anticuerpo de referencia que comprende un par de secuencias de aminoácidos para una región variable de cadena pesada /región variable de cadena liviana (HCVR/LCVR) como se establece en la Tabla 1.

19. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque el anticuerpo de referencia comprende un par de secuencia de aminoácidos HCVR/LCVR del grupo consistente de SEQ ID NOs: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250 y 258/266.

20. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de la reivindicación 19, CARACTERIZADO porque el anticuerpo de referencia comprende un par de secuencia de aminoácidos HCVR/LCVR del grupo consistente de SEQ ID NOs: 98/106; 114/122; 130/138; y 178/186.

21. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígenos del mismo que se une a interleuquina-25 (IL-25) humana, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo comprende: (a) la región determinante de complementariedad (CDRs) de una región variable de cadena pesada (HCVR) comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1; y (b) los CDRs de una región variable de la cadena liviana (LCVR) con una secuencia de aminoácidos como se establece en la Tabla 1.

22. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-15 o 21, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo comprende: (a) los CDRs de un HCVR con una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242 y 258; y (b) los CDRs de un LCVR con una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250 y 266.

23. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-15 o 21-22, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo comprende: (a) los CDRs de un HCVR con una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 98, 114,130 y 178; y (b) los CDRs de un LCVR con una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 106, 122, 138 y 186.

24. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-15 o 21-23, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo comprende los CDRs de HCVR/LCVR con secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 98/106; 114/122; 130/138; y 178/186.

25. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-15 o 21-24, CARACTERIZADO porque comprende una secuencia de aminoácidos HCVR seleccionada del grupo consistente de SEQ ID NOs: 2,18,34,50,66,82,98,114,130,146,162,178,194,210, 226, 242 y 258.

26. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-15 o 21-25, CARACTERIZADO porque comprende una secuencia de aminoácidos LCVR seleccionada del grupo consistente de SEQ ID NOs: 10,26,42,58,74,90,106,122,138,154,170,186,202, 218, 234, 250 y 266.

27. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-15 o 21-26, CARACTERIZADO porque comprende una secuencia de aminoácidos HCVR seleccionada del grupo consistente de SEQ ID NOs: 2,18,34,50,66,82,98,114,130,146,162,178,194,210, 226, 242 y 258; y una secuencia de aminoácidos de LCVR seleccionada desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 10,26, 42,58,74,90,106,122,138,154,170,186,202,218,234, 250 y 266.

28. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-15 o 21-27, CARACTERIZADO porque un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202,210/218, 226/234, 242/250 y 258/266.

29. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-15 o 21-28, CARACTERIZADO porque comprende:

(a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244 y 260;

(b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246 y 262;

(c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 8,24,40,56,72,88,104,120,136,152,168,184,200,216,232, 248 y 264;

(d) un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252 y 268;

(e) un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 14,30,46,62,78,94, 110, 126, 142, 158, 174, 190,206,222,238, 254 y 270; y

(f) un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256 y 272.

30. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-15 o 21-29, CARACTERIZADO porque comprende:

(a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 100, 116, 132, y 180;

(b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 102, 118, 134, y 182;

(c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 104, 120, 136, y 184;

(d) un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 108, 124, 140, y 188;

(e) un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 110, 126, 142, y 190; y

(f) un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionado desde el grupo consistente de SEQ ID NOs: 112, 128, 144, y 192.

31. El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígenos de cualquiera reivindicación 1-15 o 21-30, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos del mismo comprende un conjunto de seis CDRs seleccionados del grupo consistente de: (a) SEQ ID NOs: 100, 102, 104, 108, 110, 112; (b) SEQ ID NOs: 116,118,120,124,126,128; (c) SEQ ID NOs: 132, 134, 136, 140, 142, 144; y (d) SEQ ID NOs: 180, 182, 184, 188, 190, 192.

32. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o 21-31, CARACTERIZADA porque incluye un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

33. Un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad o expresión de interleuquina-25 (IL-25), CARACTERIZADO porque el método comprende la administración de la composición farmacéutica de la reivindicación 32 a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento.

34. El método de la reivindicación 33, CARACTERIZADO porque la enfermedad o trastorno está seleccionado en el grupo constituido por asma, alergia, rinitis alérgica, inflamación alérgica de las vías respiratorias, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonía eosinofílica, esofagitis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico, la enfermedad de injerto contra huésped, dermatitis atópica (AD), la psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), artritis, uveítis, enfermedad cardiovascular, dolor, esclerosis múltiple, lupus, vasculitis, urticaria idiopática crónica eosinofílica y granulomatosis con poliangiitis (síndrome de Churg-Strauss).

35. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque el asma está seleccionada del grupo consistente de asma alérgica, asma no alérgica, asma grave resistente al tratamiento, las exacerbaciones del asma, asma inducida por virus o exacerbaciones del asma inducida por virus, asma resistente a los esteroides, asma sensible esteroides, asma eosinofílica o asma no eosinofílica y otros trastornos relacionados caracterizados por inflamación de las vías respiratorias o hiperreactividad de las vías aéreas (AHR).

36. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque el COPD es una enfermedad o trastorno asociado en parte con, o causada por, el humo de cigarrillos, la contaminación del aire, productos químicos de uso industrial, alergia o hipersensibilidad de las vías aéreas.

37. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque AD se asocia en parte con, o causado por una disfunción barrera epidérmica, alergia o exposición a radiación.

38. El método de la reivindicación 37, CARACTERIZADO porque la alergia es a los alimentos, polen, moho, los ácaros del polvo, animales, caspa animal.

39. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque el IBD es seleccionado del grupo consistente de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis, síndrome de Behcet, colitis infecciosa, colitis indeterminada, y otros trastornos caracterizados por la inflamación de la capa mucosa del intestino grueso o colon.

40. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque la artritis es seleccionada del grupo consistente de artrosis, artritis reumatoide y artritis psoriásica.

41. El método de la reivindicación 33, CARACTERIZADO porque la composición farmacéutica se administra al paciente en combinación con un segundo agente terapéutico.

42. El método de la reivindicación 41, CARACTERIZADO porque el segundo agente terapéutico está seleccionado en el grupo consistente de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), un esteroide, un corticoesteroide inhalado (o tópicos), un inmunosupresor (p. ej. ciclofosfamida), un fármaco anticolinérgico (p. ej. tiotropio), un agente muscarínicos (p. ej. glicopirronio), un inhibidor de fosfodiesterasa (p. ej., teofilina, roflumilast, cilomilast), un beta bloqueador, ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus, azatioprina, metotrexato, cromoglicato de sodio, un inhibidor de proteinasa, un dilatador bronquial, un beta- 2-agonista, un antihistamínico, epinefrina, un descongestionante, un inhibidor de leucotrienos, un inhibidor de mastocitos, una linfopoyetina estromal tímica (TSLP), un antagonista del TNF, un antagonista IgE, un antagonista IL-1, un

antagonista de IL-4 o IL-4R, un antagonista de IL-13 o IL-13R, un antagonista doble de IL-4/IL-13, un antagonista de IL-5, un antagonista de IL-6 o IL-6R, un antagonista de IL-8, un antagonista de IL-9, un antagonista de IL-12/23, un antagonista de IL-22, un antagonista de IL-17, un antagonista de IL-31, un antagonista de IL-33, un inhibidor oral de PDE4 y un anticuerpo diferente a la IL-25.