

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes
5 reivindicaciones:

1. Una proteína IL-33 aislada o un fragmento activo de la misma estabilizada en una forma reducida mediante una modificación que reduce o elimina la formación de puentes disulfuro entre las cisteínas nativas dentro de
10 la proteína IL-33.

2. Una proteína IL-33 aislada o un fragmento activo de la misma estabilizada en una forma reducida mediante una modificación en donde

(i) una o más de las cisteínas nativas se reemplazan
15 por un aminoácido alternativo;

(ii) una o más cisteínas nativas están eliminadas;

(iii) una o más cisteínas nativas están conjugadas a una entidad química.

3. La proteína IL-33 aislada o un fragmento
20 activo de la misma de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la proteína está mutada de tal forma que una o más cisteínas están reemplazadas por un aminoácido no de cisteína, por ejemplo, en donde están reemplazadas una, dos, tres o cuatro cisteínas seleccionadas entre Cys-208,
25 Cys-227, Cys-232 y Cys-259.

4. La proteína IL-33 aislada o un fragmento activo de la misma de acuerdo con la reivindicación 3, en donde uno o más restos de cisteína está/n reemplazado(s) por un resto de serina.

30 5. Una molécula de unión que atenúa o inhibe la actividad de la proteína redIL-33.

6. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 5, que cataliza la oxidación de redIL-33 a IL-33 DSB.

7. La molécula de unión de acuerdo con la
5 reivindicación 6, en donde la molécula se une a IL-33-DSB.

8. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

9. La molécula de unión de una cualquiera de
10 las reivindicaciones 5 a 8, que comprende un dominio pesado variable (VH) y un dominio ligero variable (VL) que tiene las CDR 1-3 de VH de SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184 y SEQ ID NO: 185, en donde una o más CDR de VH tienen 3 o menos sustituciones de aminoácidos individuales.

15 10. La molécula de unión de la reivindicación 8, que comprende las CDR 1-3 de VH de SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184 y SEQ ID NO: 185.

11. La molécula unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5-10, que comprende un VL y un VH que
20 tiene las CDR 1-3 de VL de SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 189 y SEQ ID NO: 190, en donde una o más CDR de VL tienen 3 o menos sustituciones de aminoácidos individuales.

12. La molécula de unión de la reivindicación 11, que comprende las CDR 1-3 de VL de SEQ ID NO: 188, SEQ
25 ID NO: 189 y SEQ ID NO: 190.

13. La molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, que comprende una CDR1 de VH que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 183, una CDR2 de VH que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 184, una CDR3 de VH
30 que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 185, una CDR1 de VL que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 188, una CDR2 de VL

que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 189 y una CDR3 de VL que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 190.

14. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-33, en donde el VH y el VL de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende secuencias de aminoácidos al menos un 95%, 90% u 85% idéntica a SEQ ID NO: 182 y SEQ ID NO: 187, respectivamente.

15. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende un VH que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 182 y un VL que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 187.

16. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha molécula se une a la proteína IL-33 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

17. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 5 o 16, en donde dicha molécula reacciona de manera cruzada con redIL-33 de tipo silvestre.

18. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 17, que se une específicamente a redIL-33 de tipo silvestre.

19. La molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 16 a 18, que comprende un dominio pesado variable (VH) y un dominio ligero variable (VL) que tiene las CDR de VH de SEQ ID NO: 543, SEQ ID NO: 544 y SEQ ID NO: 545, en donde una o más de las CDR de VH tienen 3 o menos sustituciones de aminoácidos individuales.

20. La molécula de unión de la reivindicación 19, que comprende las CDR 1-3 de VH de SEQ ID NO: 543, SEQ ID NO: 544 y SEQ ID NO: 545.

21. La molécula unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5, 16 a 20, que comprende un VL y un VH que tiene las CDR 1-3 de VL de SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 549 y SEQ ID NO: 550, en donde una o más CDR de VL tienen 3 o menos sustituciones de aminoácidos individuales.

22. La molécula de unión de la reivindicación 21, que comprende las CDR 1-3 de VL de SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 549 y SEQ ID NO: 550.

23. La molécula de unión de las reivindicaciones 20 y 22, que comprende una CDR1 de VH que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 543, una CDR2 de VH que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 544, una CDR3 de VH que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 545, una CDR1 de VL que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 548, una CDR2 de VL que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 549 y una CDR3 de VL que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 550.

24. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-33, en donde el VH y el VL de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende secuencias de aminoácidos al menos un 95%, 90% u 85% idéntica a SEQ ID NO: 542 y SEQ ID NO: 547, respectivamente.

25. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 24, que comprende un VH que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 542 y un VL que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 547.

26. Una molécula de unión que atenúa la actividad de la proteína IL-33DSB.

27. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 26, que previene o reduce la unión de IL-33

DSB al receptor para productos finales de la glucación avanzada (RAGE).

28. La molécula de unión de la reivindicación 26 o 27, que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

29. La molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en donde la molécula de unión es aquella de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 y 16 a 25.

30. La molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 29 o un fragmento de unión a antígeno de la misma, que se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo humano, un anticuerpo quimérico y un anticuerpo humanizado.

31. La molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 29 o el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo de origen natural, un fragmento scFv, un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂, un minibody, un diabody, un triabody, un tetrabody y un anticuerpo monocatenario.

32. La molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 29 o un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que es un anticuerpo monoclonal.

33. Un polinucleótido que codifica la molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 32 o un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

34. Un polinucleótido que codifica el VH de la molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 32 o un fragmento de unión a antígeno de la misma.

35. Un polinucleótido que codifica el VL de la molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 32 o un fragmento de unión a antígeno de la misma.

36. Un vector que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35.

37. Una composición que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35 o el vector de la reivindicación 36.

38. Una célula hospedadora que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35 o el vector de la reivindicación 36.

39. Una célula hospedadora que comprende al menos un primer y un segundo vector, en donde dichos vectores primero y segundo no son idénticos, en donde dicho primer vector comprende el polinucleótido de la reivindicación 34, que codifica una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y en donde dicho segundo vector comprende el polinucleótido de la reivindicación 35 que codifica una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina.

40. Un método para producir un anticuerpo anti-IL-33 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 38 o 39 y recuperar dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

41. Un anticuerpo anti-IL-33 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, producido mediante el método de la reivindicación 40.

42. Un método para detectar la expresión de redIL-33 en una muestra que comprende:

(a) aislar una muestra que contiene células;

(b) poner en contacto dicha muestra con la molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 32 o un fragmento de unión a antígeno de la misma; y

(c) detectar la unión de dicha molécula de unión en
5 dicha muestra.

43. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 32 o un fragmento de unión a antígeno de la misma y un vehículo.

10 44. Un producto de combinación que comprende la molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 32 o un fragmento de unión a antígeno de la misma y un segundo agente terapéutico.

15 45. Uso de la molécula de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 32 o un fragmento de unión a antígeno de la misma o la composición farmacéutica de la reivindicación 43 o el producto de combinación de la reivindicación 44 en terapia.

20 46. Un método para tratar a un sujeto que padece una afección inflamatoria que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una molécula de unión o un fragmento de unión a antígeno de la misma como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 32 o la composición de la reivindicación 43.

25 47. Un método para tratar a un sujeto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la molécula de unión o el fragmento de unión a antígeno de la misma inhibe la producción de citocinas impulsada por IL-33.

30 48. Un método para tratar a un sujeto de acuerdo con la reivindicación 46 o 47, en donde la molécula de

unión o el fragmento de unión a antígeno de la misma inhibe los efectos mediados por RAGE.

49. Un método para prevenir una respuesta inflamatoria en un sujeto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 46 a 48, en donde la molécula de unión o el fragmento de unión a antígeno de la misma inhibe la producción de citocinas impulsada por IL-33 y/o los efectos mediados por RAGE.

50. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 46 a 49, en donde dicha afección inflamatoria es un trastorno alérgico.

51. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 46 a 49, en donde dicha afección inflamatoria es asma o EPOC.

52. El método de la reivindicación 46-49, en donde dicha respuesta inflamatoria se produce en las vías respiratorias de dicho sujeto.

53. Un método para identificar un anticuerpo terapéutico o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende seleccionar respecto de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a redIL-33, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo atenúa la actividad de la proteína redIL-33.

54. El método de la reivindicación 53, en donde dicho anticuerpo terapéutico o el fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo humano, un anticuerpo quimérico y un anticuerpo humanizado.

55. El método de la reivindicación 53 o 54, en donde dicho anticuerpo terapéutico o el fragmento de unión

a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo de origen natural, un fragmento scFv, un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂, un minibody, un diabody, un triabody, un tetrabody y un anticuerpo monocatenario.

56. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 53 a 55, en donde dicho anticuerpo terapéutico o el fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal.

57. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 53 a 56, en donde dicho anticuerpo terapéutico o el fragmento de unión a antígeno del mismo es eficaz para tratar o prevenir una afección inflamatoria en un sujeto.

58. El método de la reivindicación 57, en donde dicha afección inflamatoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

20

25

30