

ANTICUERPOS ANTI-FACTOR BB DEL COMPLEMENTO Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense N.º 62/317,897, presentada el 4 de abril de 2016, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

INTRODUCCIÓN

El sistema del complemento es parte de sistema inmunitario innato. Su función principal es "complementar" la capacidad de los anticuerpos y células fagocíticas para eliminar patógenos dañinos de un organismo. Sin embargo, la activación anómala del sistema del complemento ocurre y provoca daños al tejido hospedador en una amplia variedad de configuraciones patológicas, que varían de la enfermedad autoinmunitaria a trasplante de órganos. Se encuentra en desarrollo clínico una cantidad de terapias anticomplemento para evitar el daño causado por la activación anómala del sistema del complemento.

El sistema del complemento incluye tres vías de activación corriente arriba individuales, que convergen todas en una vía terminal común. Dos de las vías se inducen mediante mecanismos específicos y distintos: la vía clásica (CP, por sus siglas en inglés) se activa cuando los anticuerpos se unen a antígenos y la vía de lectina (LP, por sus siglas en inglés) se activa mediante residuos de carbohidratos en la superficie de los patógenos. La vía alternativa (AP, por sus siglas en inglés) es única en que se encuentra continuamente activa en un nivel basal, al que se hace referencia como "activación al ralentí de AP"; su actividad puede verse ampliamente aumentada mediante una variedad de señales en las superficies extrañas y células dañadas mediante un bucle de amplificación de retroalimentación positiva. El activador principal del bucle de amplificación de AP es la convertasa de AP (C3bBb).

Esta enzima se forma cuando el zimógeno factor B se escinde para generar el producto de escisión fBb, que se asocia rápidamente con C3b unido a la superficie para formar la enzima activa C3bBb. La C3bBb continúa escindiendo moléculas adicionales de la proteína C3 central, lo que conduce a la generación de opsoninas (C3b, iC3b), anafilatoxinas (C3a y C5a) y el complejo lítico terminal (MAC; C5b-9).

COMPENDIO

La presente descripción proporciona anticuerpos anti-factor Bb del complemento y composiciones que comprenden los anticuerpos. Los anticuerpos anti-Bb son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por el complemento. La presente descripción proporciona métodos para el tratamiento de trastornos mediados por el complemento.

La presente descripción proporciona un anticuerpo humanizado específico para el factor Bb del complemento, donde el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en: a) un anticuerpo que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) de cadena ligera de una región variable de cadena ligera (VL) de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7; b) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región variable de cadena pesada (VH) de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; c) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 15; d) un anticuerpo que comprende CDR de cadena pesada de una región VH de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 16; e) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23; f) un anticuerpo que comprende CDR de cadena pesada de una región VH de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24; g) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:31; h) un anticuerpo que comprende CDR de cadena pesada de una región VH de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:32; i) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región de VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 39; j) un anticuerpo que comprende CDR de cadena pesada de una región de VH de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:40; k) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región de VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:47; y l) un anticuerpo que comprende CDR de cadena pesada de una región VH de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:48. En algunos casos, el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en: a) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7 y CDR de cadena pesada de

una región VH de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; b) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 15; y CDR de cadena pesada de una región VH de un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 16; c) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23 y CDR de cadena pesada de una región VH de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24; d) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:31 y CDR de cadena pesada de una región VH de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:32; e) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:39 y CDR de cadena pesada de una región de VH de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:40 y f) un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región VL de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:47 y CDR de cadena pesada de una región VH de un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:48. La presente descripción proporciona un anticuerpo humanizado específico para el factor Bb del complemento, donde el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en: a) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; b) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; c) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO:11; d) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14; e) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18; y SEQ ID NO: 19; f) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 y SEQ ID NO:22; g) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26 y SEQ ID NO:27; h) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29 y SEQ ID NO:30; i) un anticuerpo que comprende una región

variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34 y SEQ ID NO:35; j) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37 y SEQ ID NO:38; k) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:41; SEQ ID NO:42 y SEQ ID NO:43; y l) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45 y SEQ ID NO:46. En algunos casos, el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en: a) un anticuerpo que comprende una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:1, una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:2, una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:3, una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:4, una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5 y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; b) un anticuerpo que comprende una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:9, una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10, una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11, una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 12, una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 13, una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 14; c) un anticuerpo que comprende una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 17, una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 18, una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 19, una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:20, una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:21 y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:22; d) un anticuerpo que comprende una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:25, una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:26, una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:27, una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:30; e) un anticuerpo que comprende una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:33; una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:34, una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:35, una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:36, una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:37 y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:38; y f) un anticuerpo que comprende una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:41, una CDR-L2 que

tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:42, una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:43, una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:44, una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:45 y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:46. En algunos casos, el anticuerpo se une a una proteína Bb del complemento humana con una afinidad de al menos 10^{-8} M. En algunos casos, el anticuerpo inhibe la escisión mediada por C3b/Bb de C3. En algunos casos, el anticuerpo comprende una región de marco de cadena ligera humanizado. En algunos casos, el anticuerpo comprende una región de marco de cadena pesada humanizado. En algunos casos, el anticuerpo comprende una región de marco de cadena ligera humanizado y una región de marco de cadena pesada humanizado. En algunos casos, el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un monómero de Ig, un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fd, un scFv, un scAb, un dAb, un Fv, un anticuerpo de cadena pesada de dominio simple y un anticuerpo de cadena ligera de dominio simple. En algunos casos, el anticuerpo comprende una región de cadena ligera y una región de cadena pesada que se encuentran presentes en polipéptidos individuales. En algunos casos, el anticuerpo comprende una región de cadena ligera y una región de cadena pesada que se encuentran presentes en un polipéptido único.

La presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo como se describe en el párrafo anterior, o en otra sección en la presente; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente descripción proporciona un recipiente estéril que comprende la composición farmacéutica.

La presente descripción proporciona un método de inhibición de la escisión mediada por C3b/Bb de C3 en un individuo que lo necesita, el método comprende administrarle al individuo una cantidad eficaz de un anticuerpo descrito anteriormente, o en otra sección de la presente, o una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe anteriormente, o en otra sección de la presente. En algunos casos, dicha administración es intravenosa. En algunos casos, dicha administración es subcutánea. En algunos casos, dicha administración es intramuscular. La presente descripción proporciona un método para tratar a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno mediado por el complemento, el método comprende administrarle al individuo una cantidad eficaz de un anticuerpo como se describe anteriormente, o en otra sección en la presente, o una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe anteriormente, o en otra

sección en la presente. En algunos casos, dicha administración es intravenosa. En algunos casos, dicha administración es subcutánea. En algunos casos, dicha administración es intramuscular. En algunos casos, la administración tiene como consecuencia un resultado del grupo que consiste en: a) inhibición de la actividad de la vía alternativa (AP) del complemento; b) inhibición de la formación del complejo de ataque a la membrana; c) inhibición de la escisión mediada por C3b/Bb de C3; d) reducción del nivel de C3a y/o C3b en un fluido o tejido; e) inhibición de la escisión del factor B; f) inhibición de la lisis celular mediada por AP; g) inhibición de la hemólisis mediada por AP; h) inhibición de la deposición mediada por AP de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en una célula o tejido; i) inhibición de la deposición mediada por AP de C3b en glóbulos rojos; j) reducción de la cantidad de factor Bb en circulación en el individuo; k) reducción de la cantidad del factor Bb en plasma en el individuo; y l) inhibición de la producción de una anafilatoxina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** representa la unión de los anticuerpos monoclonales (mAb) anti-factor Bb al factor Bb humano mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés).

La **Figura 2** representa EC50 de la unión de mAb anti-factor Bb al factor Bb.

La **Figura 3** representa la relación de unión de mAb anti-factor Bb al factor soluble contra el factor Bb soluble.

La **Figura 4** representa la relación de unión de mAb anti-factor Bb al factor Bb soluble contra el factor B soluble; y la unión de mAb anti-factor Bb al factor B mediante cromatografía por exclusión de tamaño.

La **Figura 5** representa la afinidad de unión de mAb anti-factor Bb al factor B de monos cynomolgus y factor Bb.

La **Figura 6** representa la inhibición de la actividad de la vía alternativa (AP) del complemento (como se determina mediante el uso de un kit Wieslab ELISA) mediante los mAb anti-factor Bb.

La **Figura 7** representa la inhibición de hemólisis medida por AP de glóbulos rojos de conejo mediante mAb anti-factor Bb.

La **Figura 8** representa la inhibición de la deposición C3b mediada por AP en glóbulos rojos de conejo (RBC, por sus siglas en inglés) mediante mAb anti-factor Bb.

La **Figura 9** representa la inhibición de la actividad de AP del complemento mediante mAb anti-factor Bb.

La **Figura 10** representa la inhibición de la actividad de AP del complemento de ratón cynomolgus y la actividad de AP del complemento humano (kit Wieslab ELISA) mediante un mAb anti-factor Bb.

La **Figura 11** representa la inhibición de hemólisis mediada por AP de mono cynomolgus de glóbulos rojos de conejo mediante mAb anti-factor Bb.

La **Figura 12A-12F** proporciona la Tabla 1, que proporciona las secuencias de aminoácidos de regiones VH y VL, así como también las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de ejemplos de mAb anti-Bb de la presente descripción.

La **Figura 13** proporciona una secuencia de aminoácidos del factor Bb humana (SEQ ID NO:49).

La **Figura 14** representa la inhibición de la hemólisis mediada por la vía AP por los anticuerpos del factor Bb de la presente descripción en RBC humanos tratados previamente con anticuerpos CD55/CD59.

La **Figura 15** representa la inhibición de la vía alternativa (AP) del complemento por los anticuerpos quiméricos del Factor Bb M10 quimérico y M4 quimérico.

La **Figura 16** representa la inhibición de hemólisis mediada por la vía AP por el anticuerpo quimérico anti-factor Bb M10 quimérico en RBC de un paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH, por sus siglas en inglés).

La **Figura 17** representa farmacocinéticas (PK) de los anticuerpos quiméricos anti-factor Bb M10 quimérico y M4 quimérico en monos cynomolgus.

La **Figura 18** representa las farmacodinámicas (PD) del anticuerpo quimérico anti-factor Bb M10 en monos cynomolgus.

La **Figura 19** representa las farmacodinámicas del anticuerpo quimérico anti-factor Bb M4 en monos cynomolgus.

La **Figura 20** representa la degradación de C3 inducida por M4 quimérico anti-factor Bb quimérico en suero humano *in vitro*.

La **Figura 21** representa la degradación de C3 inducida por M10 quimérico anti-factor Bb (panel superior) y por M4 quimérico antifactor Bb quimérico (panel inferior) en monos cynomolgus *in vivo*.

La **Figura 22** representa el bloqueo del anticuerpo M4 anti-factor Bb de la actividad del factor de aceleración de decaimiento (DAF, por sus siglas en inglés) del factor H.

La **Figura 23** representa el efecto de M4 anti-factor Bb en la actividad de DAF de CD55.

DEFINICIONES

Los términos "anticuerpos" e "inmunoglobulina" incluyen anticuerpos o inmunoglobulinas de cualquier isotipo, fragmentos de anticuerpos que retienen la unión específica al antígeno, que incluyen, de modo no taxativo, fragmentos Fab, Fv, scFv y Fd, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos de cadena simple (scAb), anticuerpos de dominio simple (dAb), anticuerpos de cadena pesada de dominio simple, anticuerpos de cadena ligera de dominio simple, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos multiespecíficos, y proteínas de fusión que comprenden una parte de unión al antígeno (también denominado en la presente como unión al antígeno) de un anticuerpo y una proteína que no es anticuerpo. Los anticuerpos pueden etiquetarse de forma detectable, por ejemplo, con un radioisótopo, una enzima que genere un producto detectable, una proteína fluorescente, y similares. Los anticuerpos pueden conjugarse adicionalmente con otros restos, tales como miembros de pares de unión específica, por ejemplo, biotina (miembro del par de unión específica biotina-avidina) y similares. Los anticuerpos también pueden unirse a un soporte sólido, que incluyen, de forma no taxativa, placas o perlas de poliestireno y similares. El término también abarca Fab', Fv, F(ab')₂ y/u otros fragmentos de anticuerpo que retienen la unión específica al antígeno y anticuerpos monoclonales. Tal como se usa en la presente, un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo producido por un grupo de células idénticas que fueron producidas a partir de una única célula mediante replicación celular repetitiva. Es decir, el clon de

las células solo produce una única especie de anticuerpos. Si bien un anticuerpo monoclonal puede producirse mediante el uso de tecnología de producción de hibridomas, también pueden utilizarse otros métodos de producción conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, anticuerpos obtenidos a partir de genotecas de expresión de fagos de anticuerpos). Un anticuerpo puede ser monovalente o bivalente. Un anticuerpo puede ser un monómero de Ig, que es una molécula con "forma de Y" que consiste en cuatro cadenas de polipéptidos: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras conectadas mediante enlaces disulfuro.

La expresión "inmunoglobulina humanizada", tal como se usa en la presente, se refiere a una inmunoglobulina que comprende partes de inmunoglobulinas de orígenes diferentes, donde al menos una parte comprende secuencias de aminoácidos de origen humano. Por ejemplo, el anticuerpo humanizado puede comprender partes obtenidas a partir de una inmunoglobulina de origen no humano con la especificidad necesaria, tal como un ratón, y a partir de secuencias de inmunoglobulina de origen natural (por ejemplo, inmunoglobulina quimérica), unidas entre sí químicamente mediante técnicas convencionales (por ejemplo, síntesis) o preparadas como un polipéptido contiguo mediante el uso de técnicas de modificación genética (por ejemplo, puede expresarse el ADN que codifica las partes de proteína del anticuerpo quimérico para producir una cadena de polipéptidos contiguos). Otro ejemplo de una inmunoglobulina humanizada es una inmunoglobulina que contiene una o más cadenas de inmunoglobulinas que comprenden una CDR derivada de un anticuerpo de origen no humano y una región marco derivada de una cadena pesada y/o ligera de origen humano (por ejemplo, anticuerpos injertados en CDR con o sin cambios de marco). Los anticuerpos de cadena simple injertos en CDR o quiméricos también están comprendidos en el término inmunoglobulina humanizada. Véase, por ejemplo, Cabilly et ál., patente estadounidense n.º 4,816,567; Cabilly et ál., patente europea n.º 0,125,023 B1; Boss et ál., patente estadounidense n.º 4,816,397; Boss et ál., patente europea n.º 0,120,694 B1; Neuberger, M. S. et ál., WO 86/01533; Neuberger, M. S. et ál., patente europea n.º 0,194,276 B1; Winter, patente estadounidense n.º 5,225,539; Winter, patente europea n.º 0,239,400 B1; Padlan, E. A. et ál., solicitud de patente europea n.º 0,519,596 A1. Véase también, Lader et ál., patente estadounidense n.º 4,946,778; Huston, patente estadounidense n.º 5,476,786; y Bird, R. E. et ál., *Science*, 242: 423-426 (1988)), con respecto a los anticuerpos de cadena simple.

Por ejemplo, se pueden producir inmunoglobulinas humanizadas utilizando ácidos

nucleicos recombinantes y/o sintéticos para preparar genes (por ejemplo, ADNc) que codifiquen la cadena humanizada deseada. Por ejemplo, las secuencias de ácido nucleico (por ejemplo, ADN) que codifican las regiones variables humanizadas se pueden construir utilizando métodos de mutagénesis de PCR para alterar secuencias de ADN que codifican una cadena humanizada o humana, tal como un modelo de ADN de una región variable previamente humanizada (ver, por ejemplo, Kamman, M., et ál., Nucl. Acids Res., 17: 5404 (1989)); Sato, K., et ál., Cancer Research, 53: 851-856 (1993); Daugherty, B. L. et ál., Nucleic Acids Res., 19(9): 2471-2476 (1991); y Lewis, A. P. y J. S. Crowe, Gene, 101: 297-302 (1991)). Utilizando estos u otros métodos adecuados, también se pueden producir fácilmente variantes. Por ejemplo, las regiones variables clonadas pueden estar mutagenizadas y se pueden seleccionar las variantes que codifican secuencias con la especificidad deseada (por ejemplo, de una genoteca de fagos; ver, por ejemplo, Krebber et ál., patente estadounidense n.º 5,514,548; Hoogenboom et ál., WO 93/06213, publicado el 1.º de abril, 1993)).

Los "fragmentos de anticuerpo" comprenden una parte de un anticuerpo intacto, por ejemplo, la región variable o de unión al antígeno del anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales (Zapata et ál., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)); anticuerpos de dominio (dAb; Holt et ál. (2003) *Trends Biotechnol.* 21:484); moléculas de anticuerpo de cadena simple; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo. La digestión de papaína de los anticuerpos produce dos fragmentos de unión al antígeno idénticos, denominados fragmentos "Fab", cada uno con un solo sitio de unión a antígeno, y un fragmento "Fc" residual, una designación que refleja la capacidad de cristalizarse fácilmente. El tratamiento de pepsina proporciona un fragmento F(ab')₂ que tiene dos sitios de combinación de antígeno e igualmente es capaz de reticular el antígeno.

"Fv" es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio completo de reconocimiento del antígeno y de unión al antígeno. Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de cadena pesada y uno de cadena ligera en asociación estrecha no covalente. Es en esta configuración que las tres CDRs de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión al antígeno en la superficie del dímero V_H-V_L.

En conjunto, las seis CDR le confieren al anticuerpo especificidad de unión al

antígeno. Sin embargo, incluso un dominio variable simple (o la mitad de un Fv que comprende solo tres CDR específicas para un antígeno) tiene la capacidad de reconocer y unirse a un antígeno, aunque con una afinidad menor que todo el sitio de unión.

El fragmento Fab también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH₁) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab' difieren de los fragmentos Fab por la adición de unos pocos residuos en el extremo carboxilo del dominio de cadena pesada CH₁ que incluye una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Fab'-SH es la designación en la presente de Fab' donde uno o más residuos de cisteína de los dominios constantes presentan un grupo tiol libre. Los fragmentos de anticuerpo F(ab')₂ se produjeron originalmente como pares de fragmentos Fab' que tenían cisteínas bisagra entre ellos. También se conocen otros acoplamientos químicos de fragmentos de anticuerpos.

Las "cadenas ligeras" de anticuerpos (inmunoglobulinas) de cualquier especie de vertebrados pueden asignarse a uno de dos tipos claramente diferentes, denominados kappa y lambda, en función de las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes. En función de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas, las inmunoglobulinas pueden asignarse a diferentes clases. Existen cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de estas clases pueden dividirse además en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgA2. Las subclases pueden dividirse además en tipos, por ejemplo, IgG2a e IgG2b.

Los fragmentos de anticuerpo "Fv de cadena simple", "sFv" o "scFv" comprenden los dominios V_H y V_L del anticuerpo, donde estos dominios están presentes en una cadena simple de polipéptidos. En algunas modalidades, el polipéptido Fv comprende adicionalmente un enlace polipeptídico entre los dominios V_H y V_L, lo que permite que el sFv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Para una reseña de sFv, ver *Plückthun en The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, tomo 113, Rosenberg y Moore eds., Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269-315 (1994).*

El término "diacuerpos" hace referencia a fragmentos de anticuerpo pequeños con dos sitios de unión al antígeno, cuyos fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada (V_H) conectado a un dominio variable de cadena ligera (V_L) en la misma cadena de polipéptidos (V_H - V_L). Al utilizar un enlazador que es muy corto

como para permitir el emparejamiento entre dos dominios en la misma cadena, los dominios se ven forzados a emparejarse con los dominios complementarios de otra cadena y a crear dos sitios de unión a antígenos. Se describen diacuerpos con más detalle en, por ejemplo, EP 404,097; WO 93/11161; y Hollinger et ál. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 90:6444-6448.

Tal como se usa en la presente, el término "afinidad" se refiere a la constante de equilibrio para la unión reversible de dos agentes (por ejemplo, un anticuerpo y un antígeno) y se expresa como una constante de disociación (K_D). La afinidad puede ser al menos 1 vez mayor, al menos 2 veces mayor, al menos 3 veces mayor, al menos 4 veces mayor, al menos 5 veces mayor, al menos 6 veces mayor, al menos 7 veces mayor, al menos 8 veces mayor, al menos 9 veces mayor, al menos 10 veces mayor, al menos 20 veces mayor, al menos 30 veces mayor, al menos 40 veces mayor, al menos 50 veces mayor, al menos 60 veces mayor, al menos 70 veces mayor, al menos 80 veces mayor, al menos 90 veces mayor, al menos 100 veces mayor, o al menos 1000 veces mayor, o más, que la afinidad de un anticuerpo para secuencias de aminoácidos no relacionadas. La afinidad de un anticuerpo respecto a una proteína objetivo puede ser, por ejemplo, de alrededor de 100 nanomolar (nM) a alrededor de 0.1 nM, de alrededor de 100 nM a alrededor de 1 picomolar (pM), o de alrededor de 100 nM a alrededor de 1 femtomolar (fM) o más.

Tal como se usa en la presente, el término "avidez" hace referencia a la resistencia de un complejo de dos o más agentes con respecto a la disociación después de la dilución. Las expresiones "inmunorreactivo" y "preferentemente une" se usan de manera indistinta en la presente con respecto a anticuerpos y/o fragmentos de unión al antígeno.

El término "unión" se refiere a una asociación directa entre dos moléculas, debido a, por ejemplo, interacciones covalentes, electrostáticas, hidrofóbicas e iónicas y/o de enlaces de hidrógeno, que incluyen interacciones tales como puentes de sal y puentes de agua. Un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une específicamente a un epítipo dentro de una proteína Bb de complemento. La "unión específica" se refiere a la unión con una afinidad de al menos alrededor de 10^{-7} M o mayor, por ejemplo, 5×10^{-7} M, 10^{-8} M, 5×10^{-8} M, y mayor. La "unión no específica" se refiere a la unión con una afinidad menor que alrededor de 10^{-7} M, por ejemplo, la unión con una afinidad de 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M, etc.

Tal como se usa en la presente, el término “CDR” o “región determinante de complementariedad” pretende significar el antígeno no contiguo que combina sitios encontrados dentro de la región variable tanto de los polipéptidos de cadena pesada como de los de cadena ligera. Las CDR han sido descritas por Lefranc et ál. (2003) *Developmental and Comparative Immunology* 27:55 (también se designó en la presente como “Lefranc 2003”); Kabat et ál., *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977); Kabat et ál., Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos, “Sequences of proteins of immunological interest” (1991) (también denominado en la presente como Kabat 1991); por Chothia et ál., *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987) (también denominado en la presente como Chothia 1987); y MacCallum et ál., *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996), donde las definiciones incluyen la superposición o los subconjuntos de residuos de aminoácidos cuando se comparan entre sí. Sin embargo, la aplicación de cualquier definición para hacer referencia a una CDR de un anticuerpo o anticuerpos injertados o variantes de estos se encuentra comprendida dentro del alcance de la expresión tal como se definió y se utilizó en la presente. Los residuos de aminoácidos, que abarcan las CDR, definidos por cada una de las referencias citadas anteriormente se establecen como comparación en la Tabla 2 más adelante. Las CDR enumeradas en la Tabla 1 (proporcionada en la Figura 12A-12F) fueron definidas de acuerdo con Lefranc 2003.

Tabla 2: Definiciones de CDR

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³
CDR-1 de V _H	31-35	26-32	30-35
CDR-2 de V _H	50-65	53-55	47-58
CDR-3 de V _H	95-102	96-101	93-101
CDR-1 de V _L	24-34	26-32	30-36
CDR-2 de V _L	50-56	50-52	46-55
CDR-3 de V _L	89-97	91-96	89-96

¹ La numeración de residuos sigue la nomenclatura de Kabat et ál., *supra*
² La numeración del residuo sigue la nomenclatura de Chothia et ál., *supra*
³ La numeración del residuo sigue la nomenclatura de MacCallum et ál., *supra*

Tal como se usa en la presente, los términos “CDR-L1”, “CDR-L2” y “CDR-L3” se refieren, respectivamente, a la primera, segunda y tercera CDR en una región variable de cadena ligera. Tal como se usa en la presente, los términos “CDR-H1”, “CDR-H2” y “CDR-H3” se refieren, respectivamente, a la primera, segunda y tercera CDR en una región variable de cadena pesada. Tal como se usa en la presente, los términos “CDR-1”, “CDR-2” y “CDR-3” se refieren, respectivamente, a la primera,

segunda y tercera CDR de la región variable de cualquiera de las cadenas.

Tal como se usa en la presente, se pretende que el término “marco”, cuando se utiliza en referencia a una región variable de un anticuerpo, signifique todos los residuos de aminoácidos fuera de las regiones CDR dentro de la región variable de un anticuerpo. Un marco de región variable es generalmente una secuencia de aminoácidos discontinuos de entre alrededor de 100-120 aminoácidos de longitud pero se pretende que haga referencia únicamente a aquellos aminoácidos fuera de las CDR. Tal como se usa en la presente, se pretende que el término “región de marco” signifique cada dominio del marco que está separado por las CDR.

Un anticuerpo “aislado” es uno que ha sido identificado y separado y/o recuperado a partir de un compuesto de su entorno natural. Los componentes contaminantes de su entorno natural son materiales que interferirían con los usos diagnósticos o terapéuticos para el anticuerpo, y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteínicos o no proteínicos. En algunos casos, el anticuerpo se purifica (1) hasta mayor que 90 %, mayor que 95 % o mayor que 98 % en peso del anticuerpo, tal como se determinó mediante el método de Lowry, por ejemplo, más que 99 % en peso, (2) hasta un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de secuencia de aminoácidos interna o de extremo N mediante el uso de un secuenciador de taza giratoria, o (3) hasta la homogeneidad mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) en condiciones de reducción o condiciones de no reducción mediante el uso de tinción con azul Coomassie o argéntica. El anticuerpo aislado incluye el anticuerpo in situ dentro de células recombinantes, ya que al menos un componente del entorno natural del anticuerpo no estará presente. En algunos casos, el anticuerpo aislado se preparará mediante al menos una etapa de purificación.

Los términos “polipéptido”, “péptido” y “proteína”, que se utilizan de manera indistinta en la presente, se refieren a una forma polimérica de aminoácidos de cualquier longitud, que puede incluir aminoácidos codificados genéticamente y no codificados genéticamente, aminoácidos modificados o derivados de forma química o bioquímica, y polipéptidos con estructuras principales de péptidos modificados. El término incluye proteínas de fusión, que incluyen, de modo no taxativo, proteínas de fusión con una secuencia de aminoácidos heteróloga, fusiones con secuencias líder heterólogas y homólogas, con o sin residuos de metionina en el extremo N; proteínas marcadas inmunológicamente; y similares.

Tal como se usa en la presente, los términos "tratamiento", "que trata", "tratar" y similares, hacen referencia a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una enfermedad o síntoma de esta y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o total de una enfermedad y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento", como se usa en la presente, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que la enfermedad tenga lugar en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero no haya sido diagnosticado con esta; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar el retroceso de la enfermedad.

Los términos "individuo", "sujeto", "hospedador" y "paciente", que se utilizan de manera indistinta en la presente, se refieren a un mamífero, que incluye, de modo no taxativo, murinos (ratas, ratones), primates no humanos, seres humanos, caninos, felinos, ungulados (por ejemplo, equinos, bovinos, ovinos, porcinos, caprinos), etc.

Estos términos también abarcan cualquier animal que tenga un sistema de complemento, tal como mamíferos, peces y algunos invertebrados. Como tales, estos términos incluyen mamíferos que contienen un sistema de complemento, peces y animales de compañía invertebrados, animales agrícolas, animales de trabajo, animales de zoológico y animales de laboratorio.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un anticuerpo anticomplemento Bb que, cuando se administra a un mamífero u otro sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del anticuerpo anti-complemento Bb, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto que se tratará.

Una "muestra biológica" abarca una variedad de tipos de muestras obtenidas de un individuo y se puede utilizar en un ensayo de diagnóstico o monitoreo. La definición comprende sangre y otras muestras líquidas de origen biológico, muestras de tejido sólido tales como muestras de biopsia o cultivos de tejido o células derivadas de estos y su progenie. La definición también incluye muestras que fueron manipuladas de cualquier forma después de conseguirse, tal como mediante tratamiento con reactivos, solubilización o enriquecimiento para ciertos componentes, tales como

polinucleótidos. La expresión "muestra biológica" abarca una muestra clínica, y también incluye células en cultivo, sobrenadantes celulares, lisados celulares, suero, plasma, fluido biológico y muestras de tejido. La expresión "muestra biológica" incluye orina, saliva, fluido cerebroespinal, fluido intersticial, fluido ocular, fluido sinovial, fracciones de sangre tal como plasma y suero, y similares. La expresión "muestra biológica" también incluye muestras de tejido sólido, muestras de cultivo de tejido y muestras celulares.

Antes de describir la presente invención de forma adicional, se debe comprender que la invención no se limita a las modalidades particulares descritas, ya que estas evidentemente pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente tiene el fin de describir solamente modalidades particulares y no se pretende que sea taxativa, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta una décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor intermedio o establecido en ese intervalo indicado, se encuentra comprendido por la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden estar incluidos independientemente en los intervalos más pequeños y también están comprendidos dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyan cualesquiera o ambos límites incluidos también se incluyen en la invención.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Si bien en la práctica o la evaluación de la presente invención también puede utilizarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente, a continuación se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones que se mencionan en la presente se incorporan a la presente mediante referencia para divulgar y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.

Debe observarse que, tal como se utilizan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, se hace referencia a "un anticuerpo anti-Bb" incluye una pluralidad de dichos anticuerpos y se hace referencia a "la composición" incluye referencia a una o más composiciones y equivalentes de estas conocidas para aquellos expertos en la técnica, y así sucesivamente. Se observa además que las reivindicaciones pueden ser redactadas de forma que excluyan cualquier elemento opcional. Como tal, esto pretende ser una base antecedente para el uso de terminología exclusiva tal como "solamente", "únicamente" y similares con relación a la enumeración de los elementos de las reivindicaciones o el uso de una limitación "negativa".

Se aprecia que determinadas características de la invención que se describen, por motivos de claridad, en el contexto de modalidades independientes, también se pueden proporcionar en combinación en una sola modalidad. Por el contrario, también pueden proporcionarse diversas características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, de forma separada o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las modalidades que pertenecen a la invención se encuentran específicamente comprendidas dentro de la presente invención y se describen en la presente como si cada combinación estuviese individual y específicamente descrita. Además, todas las subcombinaciones de las diversas modalidades y elementos de estas también se encuentran específicamente comprendidos en la presente invención y se describen en la presente como si cada una de dichas subcombinaciones estuviese descrita de forma individual y específicamente en la presente.

Las publicaciones que se analizan en la presente se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Ningún contenido de la presente se interpretará como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a preceder a dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden no coincidir con las fechas de publicación reales, las que pueden requerir una confirmación independiente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción proporciona anticuerpos anti-factor Bb del complemento y composiciones que comprenden los anticuerpos. Los anticuerpos anti-Bb son útiles

para el tratamiento de trastornos mediados por el complemento. La presente descripción proporciona métodos para el tratamiento de trastornos mediados por el complemento.

ANTICUERPOS ANTI-COMPLEMENTO Bb

La presente descripción proporciona anticuerpos anti-complemento Bb y composiciones farmacéuticas que comprenden tales anticuerpos. Un anticuerpo anti-complemento Bb de la presente descripción también se designa en la presente como un anticuerpo "anti-Bb" o un anticuerpo "anti-factor Bb". En algunos casos, un anticuerpo anti-complemento Bb de la presente descripción se humaniza. En algunos casos, un anticuerpo anti-complemento Bb de la presente descripción comprende al menos una región de marco de región variable de cadena ligera (VL) humanizado. En algunos casos, un anticuerpo anticomplemento Bb de la presente descripción comprende al menos una región de marco de región variable de cadena pesada (VH) humanizado. En algunos casos, un anticuerpo anti-complemento Bb de la presente descripción comprende al menos una región de marco de VL humanizada y al menos una región de marco de VH humanizada.

La humanización de una región marco reduce el riesgo del anticuerpo que suscita una respuesta de anticuerpo humano anti-ratón (HAMA) en humanos. Los métodos reconocidos en la técnica para determinar la respuesta inmunitaria se puede realizar para monitorear una respuesta HAMA en un paciente en particular o durante los ensayos clínicos. Los pacientes a los que se les administra anticuerpos humanizados se les puede dar una evaluación de inmunogenicidad en el comienzo y durante la administración de la terapia. La respuesta HAMA se mide, por ejemplo, al detectar anticuerpos al reactivo terapéutico humanizado, en muestras de suero del paciente utilizando un método conocido por un experto en la técnica, que incluye tecnología de resonancia de plasmones superficiales (BIAcore) y/o análisis de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas de fase sólida (ELISA). En varios casos, un anticuerpo anti-Bb humanizado de la presente descripción no suscita sustancialmente una respuesta HAMA en un sujeto humano.

Determinados aminoácidos de los residuos del marco humano de región variable se seleccionan para la sustitución con base en su posible influencia sobre la conformación de CDR y/o unión a antígenos. La yuxtaposición no natural de regiones CDR murinas con región marco variable humana puede tener como resultado restricciones conformacionales no naturales, que, a menos que se corrijan

por sustitución de determinados residuos de aminoácidos, llevan a la pérdida de afinidad de unión.

La selección de residuos de aminoácidos para sustitución se puede determinar, en parte, por modelado por computadora. El hardware y software de computadora para producir imágenes tridimensionales de moléculas de inmunoglobulina son conocidas en la técnica. En general, los modelos moleculares se producen comenzando a partir de estructuras resueltas para cadenas de inmunoglobulina o dominios de estas. Las cadenas que se van a modelar se comparan para ver la similitud de secuencia de aminoácidos con cadenas o dominios de estructuras tridimensionales resueltas, y las cadenas o dominios que muestran la mayor similitud de secuencia se seleccionan como puntos de inicio para la construcción del modelo molecular. Las cadenas o dominios que comparten al menos 50 % de identidad de secuencia se seleccionan para modelado, por ejemplo, aquellos que comparten al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % de identidad de secuencia o más se seleccionan para modelado. Las estructuras de inicio resueltas se modifican para permitir las diferencias entre los aminoácidos actuales en las cadenas o dominios de inmunoglobulina que se modelan, y aquellas en la estructura de inicio. Las estructuras modificadas luego se ensamblan en una inmunoglobulina compuesta.

Finalmente, el modelo es refinado por minimización de energía y por la verificación de que todos los átomos se encuentran dentro de distancias apropiadas entre sí y que los ángulos y longitudes de unión se encuentran dentro de límites químicamente aceptables.

Las regiones de CDR y de marco son definidas por Lefranc et ál. (2003) *Developmental and Comparative Immunology* 27:55 (también designada en la presente como "Lefranc 2003"); Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 y 1991). Una definición estructural alternativa ha sido propuesta por Chothia et ál., *J. Mol. Biol.* 196:901 (1987); *Nature* 342:878 (1989); y *J. Mol. Biol.* 186:651 (1989) (referidos en forma colectiva como "Chothia"). Cuando los residuos de marco, como se definen mediante Kabat, supra, constituyen residuos bucle estructurales definidos por Chothia, supra, los aminoácidos presentes en el anticuerpo de ratón se pueden seleccionar para la sustitución en el anticuerpo humanizado. Los residuos que están "adyacentes a una región CDR" incluyen residuos de aminoácidos en posiciones inmediatamente adyacentes a una o más de las CDR en la secuencia primaria de la cadena de

inmunoglobulina humanizada, por ejemplo, en las posiciones inmediatamente adyacentes a una CDR según lo define Kabat o una CDR según la define Chothia (ver, por ejemplo, Chothia y Lesk JMB 196:901 (1987)). Es particularmente probable que estos aminoácidos interactúen con los aminoácidos en las CDR y, si son elegidos a partir del aceptor, para distorsionar las CDR donantes y reducir la afinidad. Además, los aminoácidos adyacentes pueden interactuar directamente con el antígeno (Amit et ál., Science, 233:747 (1986)) y puede ser deseable seleccionar estos aminoácidos del donante para mantener todos los contactos de antígeno que proporcionan afinidad en el anticuerpo original.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M10, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende uno, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M10, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M10; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M10, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco (FR) humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M10, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende uno, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M10, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M10; y una región variable de cadena pesada que comprende uno, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M10, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una

región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M10, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende uno, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M10, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M10; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M10, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende uno, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde los CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una

región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M4; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M4, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M20, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M20, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M20; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M20, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M20, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M20, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M20; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o

tres CDR de VH de un anticuerpo M20, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M20, donde los CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M20, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M20; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M20, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizada de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M17, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M17, donde las CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M17; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M17, donde los CDR son como se definen mediante Lefranc 2003. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M17, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M17, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una

región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M17; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M17, donde las CDR son como se definen mediante Kabat 1991. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M17, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M17, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR de VL de un anticuerpo M17; y una región variable de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR de VH de un anticuerpo M17, donde las CDR son como se definen mediante Chothia 1987. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO: 6.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende: a) una región de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR seleccionada de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; y b) una región de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO: 6. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de la SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 10; y SEQ ID NO: 11. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de la SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:

13; y SEQ ID NO: 14. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende: a) una región de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de la SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 10; y SEQ ID NO: 11; y b) una región de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de la SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13; y SEQ ID NO: 14. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de la SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18; y SEQ ID NO: 19. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 y SEQ ID NO:22. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende a) una región de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de la SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18; y SEQ ID NO: 19; y b) una región de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de la SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 y SEQ ID NO:22. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:26. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de la SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28 y SEQ ID NO:29. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende: a) una región de cadena ligera que comprende una, dos o tres CDR seleccionada de SEQ ID NO:25 SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:26; y b) una región de cadena pesada que comprende una, dos o tres CDR seleccionadas de SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28 y SEQ ID NO:29. En algunas de estas modalidades, el anticuerpo anti-Bb incluye una región de marco humanizado de una V_H y/o una V_L .

En algunos casos, una región de marco humanizado de V_H o V_L es un marco humano de consenso. Un marco humanizado de consenso puede representar el residuo de aminoácido que se presenta más comúnmente en una selección de secuencias de marco de V_L o V_H de inmunoglobulina.

Los ejemplos no taxativos de regiones marco de V_H humano de consenso adecuadas para uso con las CDR de V_H tal como se describen en la presente incluyen (subgrupo III de consenso):

- a) FR1 de V_H: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:50);
- b) FR2 de V_H: WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO:51);
- c) FR3 de V_H: RFTISRDN**S**KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:52); y
- d) FR4 de V_H: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:54).

En algunos casos, la FR3 de V_H comprende una sustitución de aminoácidos en la posición 71, 73 y/o 78; por ejemplo, en donde la R subrayada y en negrita en RFTISR**D**NSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYC (SEQ ID NO:52) es el aminoácido 71 (numeración de Kabat); la N subrayada y en negrita en RFTISR**D**NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:52) es el aminoácido 73 (numeración de Kabat); y la L subrayada y en negrita en RFTISRDN**S**KNT**L**YLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:52) es el aminoácido 78 (numeración de Kabat). Por ejemplo, en algunos casos, el aminoácido 71 es A; y/o el aminoácido 73 es T; y/o el aminoácido 78 es A. A modo de ejemplo, en algunos casos, una FR3 de V_H humanizado de consenso adecuada comprende la secuencia de aminoácidos: RFTISR**A**D**T**SKNT**A**YLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:54).

Los ejemplos no taxativos de regiones de marco de V_H humano de consenso adecuadas para uso con las CDR de V_H tal como se describen en la presente incluyen (subgrupo I de consenso):

- a) FR1 de V_H: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO:55);
- b) FR2 de V_H: WVRQAPGQGLEWM (SEQ ID NO:56);
- c) FR3 de V_H: RVTITADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC (SEQ ID NO:57); y
- d) FR4 de V_H: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:58).

Los ejemplos no taxativos de regiones de marco de V_H humano de consenso adecuadas para uso con las CDR de V_H tal como se describen en la presente incluyen (subgrupo II de consenso):

- a) FR1 de V_H: QVQLQESGPGLVKPSQTL**S**LTCTVS (SEQ ID NO:59);
- b) FR2 de V_H: WIRQPPGKGLEWI (SEQ ID NO:60);
- c) FR3 de V_H: RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:61); y
- d) FR4 de V_H: WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:62).

Los ejemplos no taxativos de regiones de marco de V_L humano de consenso adecuadas para uso con las CDR de V_L tal como se describen en la presente incluyen (subgrupo I de consenso):

- a) FR1 de V_L: DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC (SEQ ID NO:63);
- b) FR2 de V_L: WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:64);
- c) FR3 de V_L: GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:65); y
- d) FR4 de V_L: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:66).

Los ejemplos no taxativos de regiones de marco de V_L humano de consenso adecuadas para uso con las CDR de V_L tal como se describen en la presente incluyen (subgrupo II de consenso):

- a) FR1 de V_L: DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISIC (SEQ ID NO:67);
- b) FR2 de V_L: WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO:68);
- c) FR3 de V_L: GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC (SEQ ID NO:69); y
- d) FR4 de V_L: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:70).

Los ejemplos no taxativos de regiones de marco de V_L humano de consenso adecuadas para uso con las CDR de V_L tal como se describen en la presente incluyen (subgrupo III de consenso):

- a) FR1 de V_L: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:71);
- b) FR2 de V_L: WYQQKPGQPPLLIY (SEQ ID NO:72);
- c) FR3 de V_L: GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDFAVYYC (SEQ ID NO:73); y
- d) FR4 de V_L: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:74).

Los ejemplos no taxativos de regiones de marco de V_L humano de consenso adecuadas para uso con las CDR de V_L tal como se describen en la presente incluyen (subgrupo IV de consenso):

- a) FR1 de V_L: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (SEQ ID NO:71);
- b) FR2 de V_L: WYQQKPGQPPLLIY (SEQ ID NO:72);
- c) FR3 de V_L: GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDFAVYYC (SEQ ID NO:73); y
- d) FR4 de V_L: FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:74).

En algunos casos, una anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una

región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11.

En algunos casos, una anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y SEQ ID NO: 19.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 y SEQ ID NO:22.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:26.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28 y SEQ ID NO:29.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:1, una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:2, una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:3, una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:4, una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5 y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:9, una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10, una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11, una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:12, una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:13 y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 14.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 17, una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 18, una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 19, una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:20, una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:21 y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:22.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:25, una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:2, una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:26, una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:27, una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:28 y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:29.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:7, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO:23 y SEQ ID NO:30.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:7.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que

es 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO:15.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO:23.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO:30.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:31.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO:8.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 16.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 16.

97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO:24.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO:31.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:15.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:30.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:16.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:31.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:15.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:30.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:16.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:31.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ

ID NO:7.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 15.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 16.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:30.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:31.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8.

En algunos casos, una anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una

región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 15 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:30 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:31.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 15 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que

es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:30 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:31.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 15 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 16.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:30 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:31.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une específicamente a un epítipo dentro de una proteína Bb del complemento, donde el anticuerpo compite para unir al epítipo con un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7 y CDR de cadena pesada de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une específicamente a un epítipo dentro de una proteína Bb del complemento, donde el anticuerpo compite para unir al epítipo con un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 15 y CDR de cadena pesada de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo que comprenden una

secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 16.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une específicamente a un epítipo dentro de una proteína Bb del complemento, donde el anticuerpo compite para unir al epítipo con un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23 y CDR de cadena pesada de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une específicamente a un epítipo dentro de una proteína Bb del complemento, donde el anticuerpo compite para unir al epítipo con un anticuerpo que comprende CDR de cadena ligera de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:30 y CDR de cadena pesada de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:31.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende CDR de cadena ligera de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7 y CDR de cadena pesada de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende CDR de cadena ligera de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 15 y CDR de cadena pesada de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo que comprenden una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 16.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende CDR de cadena ligera de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:23 y CDR de cadena pesada de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo que comprenden la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:24.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende CDR

de cadena ligera de una región variable de cadena ligera de un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:30 y CDR de cadena pesada de una región variable de cadena pesada de un anticuerpo que comprenden la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:31.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une a una proteína Bb del complemento de un individuo que tiene un sistema del complemento.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción une una proteína Bb de complemento de un mamífero, pez o invertebrado que tiene un sistema del complemento. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción une una proteína Bb del complemento de mamífero. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción une una proteína Bb del complemento humana. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción une una proteína Bb del complemento que tiene los aminoácidos 26-259 de la secuencia de aminoácidos descrita en la Figura 13. La Figura 13 proporciona una secuencia de aminoácidos de una proteína Bb del complemento *Homo sapiens*; aminoácidos 26-259 son la proteína madura.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une a una proteína Bb del complemento con una afinidad de 10^{-8} M a 10^{-9} M, de 10^{-9} M a 10^{-10} M o de 10^{-10} M a 10^{-11} M.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción exhibe una unión preferencial para el factor Bb, en comparación con la unión del anticuerpo anti-Bb para el factor B. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une al factor Bb, pero no se une sustancialmente al Factor B soluble.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une al factor Bb con una afinidad que es al menos 2 veces, al menos 2.5 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 7.5 veces, al menos 10 veces, al menos 15 veces, al menos 20 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 75 veces o al menos 100 veces mayor que la afinidad del anticuerpo por el factor B. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une al factor Bb con una afinidad que es de 2 veces a 2.5 veces, de 2.5 veces a 5 veces, de 5 veces a 10 veces, de 10 veces a 15 veces, de 15 veces a 20 veces, de 20 veces a 25 veces, de 25 veces a 50 veces, de 50 veces a 75 veces o de 75 veces a

100 veces superior que la afinidad del anticuerpo por el factor B. En algunos casos, la relación de i) unión de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción al factor Bb con respecto a ii) la unión de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción al factor B es al menos 2:1, al menos 5:1, al menos 10:1, al menos 25:1, al menos 50:1, al menos 75:1 o al menos 100:1. En algunos casos, la relación de i) unión de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción al factor Bb con respecto a ii) la unión de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción al factor B es de 2:1 a 5:1, de 5:1 a 10:1, de 10:1 a 25:1, de 25:1 a 50:1, de 50:1 a 75:1 o de 75:1 a 100:1.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une tanto al factor B como al factor Bb.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la actividad de la vía alternativa (AP) en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 100 % en comparación con el nivel de actividad de AP en ausencia del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la actividad de AP con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC, por sus siglas en inglés) en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 100 % en comparación con la cantidad de MAC que se forma en ausencia del anticuerpo anti-Bb.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la escisión mediada por C3b/Bb de C3. También se conoce el C3b/Bb como "convertasa C3". En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la escisión mediada por C3b/Bb de C3 en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 100 % en comparación con la escisión de C3 en ausencia del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente

descripción inhibe la escisión mediada por C3b/Bb de C3 con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M, o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la escisión mediada por C3b/Bb de C3, mediante lo cual se reduce la producción del producto de escisión de C3. Por ejemplo, en algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la escisión mediada por C3b/Bb de C3, mediante lo cual se reduce la producción de un producto de escisión de C3 (por ejemplo, C3a y/o C3b) en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 100 % en comparación con la producción del producto de escisión de C3 en ausencia del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que inhibe la escisión mediada por C3b/Bb de C3 comprende CDR de VH y VL presentes en VH y VL de M17, respectivamente. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que inhibe la escisión mediada por C3b/Bb de C3 comprende CDR de VH y VL presentes en VH y VL de M10, respectivamente.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se une al factor B e inhibe la escisión del factor B. Por ejemplo, en algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la escisión del factor B en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o más de 95 % en comparación con la escisión del factor B en ausencia del anticuerpo anti-Bb.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la formación C3b/Bb.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la lisis celular mediada por la AP del complemento en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 100 % en comparación con el grado de lisis celular en ausencia del anticuerpo anti-Bb. Puede usarse un ensayo de lisis celular para

determinar el grado de inhibición de lisis celular mediada por la AP. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la lisis celular mediada por la AP con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la hemólisis celular mediada por la AP del complemento en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 100 % en comparación con el grado de hemólisis en ausencia del anticuerpo anti-Bb. Puede usarse un ensayo de hemólisis de glóbulos rojos de conejo (RBC, por sus siglas en inglés) para determinar el grado de la inhibición de la hemólisis mediada por la AP. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la hemólisis mediada por la AP con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la deposición mediada por la AP de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en una célula o tejido. Por ejemplo, en algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la deposición mediada por la AP de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en una célula o tejido en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con la cantidad de deposición de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en la célula o tejido en ausencia de administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la deposición mediada por la AP de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en una célula o tejido con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la deposición de C3b mediada por la AP en una célula o tejido en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 100 % en comparación con la cantidad de

deposición de C3b en la célula o tejido en ausencia del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción de C3b mediada por la AP en una célula o tejido con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la deposición de C3b mediada por la AP en glóbulos rojos (RBC) en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 100 % en comparación con la cantidad de deposición de C3b en RBC en ausencia del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción de C3b mediada por la AP en RBC con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción, cuando se le administra en una o más dosis a un individuo que lo necesita, reduce la cantidad del factor Bb en circulación en el individuo. Por ejemplo, en algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción, cuando se administra en una o más dosis a un individuo que lo necesita, reduce la cantidad del factor Bb en circulación en el individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % en comparación con la cantidad del factor Bb en circulación en el individuo en ausencia de administración del anticuerpo anti-Bb o en comparación con la cantidad de factor Bb en circulación en el individuo antes de la administración del anticuerpo anti-Bb.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la interacción del factor H (fH) con C3bBb (convertasa C3 de la vía alternativa del complemento). En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la interacción de fH con C3bBb en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % en comparación con la interacción de fH con respecto a C3bBb en ausencia del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que inhibe la interacción de fH con C3bBb comprende las CDR de VH y

VL presentes en VH y VL de M4, respectivamente.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la unión del factor H (fH) a C3bBb (convertasa C3 de la vía alternativa del complemento). En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la unión de fH a C3bBb en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95% en comparación con la unión de fH a C3bBb en ausencia del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que inhibe la unión de fH a C3bBb comprende las CDR de VH y VL presentes en VH y VL de M4, respectivamente.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que inhibe la interacción de fH con C3bBb induce la degradación de C3. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que inhibe la interacción de fH con C3bBb, cuando dicho anticuerpo se administra en una o más dosis a un individuo que lo necesita, reduce la cantidad de C3 en un fluido corporal o tejido del individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % en comparación con la cantidad de C3 en el fluido corporal o tejido en ausencia de administración del anticuerpo anti-Bb o en comparación con la cantidad de factor Bb en circulación en el individuo antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. Los fluidos corporales incluyen, por ejemplo, suero, plasma, linfa, fluidos extracelulares, sangre y similares.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que inhibe la unión de fH a C3bBb induce la degradación de C3. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que inhibe la unión de fH a C3bBb, cuando dicho anticuerpo se administra en una o más dosis a un individuo que lo necesita, reduce la cantidad de C3 en un fluido corporal o tejido del individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % en comparación con la cantidad de C3 en el fluido corporal o tejido en ausencia de administración del anticuerpo anti-Bb o en comparación con la cantidad de factor Bb en circulación en el individuo antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. Los fluidos corporales incluyen, por ejemplo, suero, plasma, linfa, fluidos extracelulares, sangre y similares.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que inhibe la interacción de fH con C3bBb, cuando dicho anticuerpo se administra en una o más dosis a un individuo que padece un síndrome antifosfolipídico catastrófico, reduce la cantidad de C3 en un fluido corporal o tejido del individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % en comparación con la cantidad de C3 en el fluido corporal o tejido en ausencia de administración del anticuerpo anti-Bb o en comparación con la cantidad de factor Bb en circulación en el individuo antes de la administración del anticuerpo anti-Bb.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que inhibe la unión de fH a C3bBb, cuando dicho anticuerpo se administra en una o más dosis a un individuo que padece un síndrome antifosfolipídico catastrófico, reduce la cantidad de C3 en un fluido corporal o tejido del individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % en comparación con la cantidad de C3 en el fluido corporal o tejido en ausencia de administración del anticuerpo anti-Bb o en comparación con la cantidad de factor Bb en circulación en el individuo antes de la administración del anticuerpo anti-Bb.

La presente descripción proporciona cualquier anticuerpo anti-Bb de las modalidades a ser humanizado. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de marco humanizado. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de marco de cadena ligera humanizado. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de marco de cadena pesada humanizado. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de marco de cadena ligera humanizado y una región de marco de cadena pesada humanizado.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente comprende una o más regiones de marco humanizados (FR). En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente comprende una región variable de cadena ligera que comprende una, dos, tres o cuatro FR de cadena ligera que fueron humanizados. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente comprende una región variable

de cadena ligera que comprende, en orden desde el extremo N al extremo C: una FR1 de cadena ligera humanizado; una CDR-L1 como se establece en la presente; un FR2 de cadena ligera humanizado; una CDR-L2 como se establece en la presente; una FR3 de cadena ligera humanizado; una CDR-L3 como se establece en la presente; y una FR4 de cadena ligera humanizado. En algunos casos, las secuencias de aminoácidos respectivas de CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 son una de las siguientes combinaciones: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 y SEQ ID NO:11; SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y SEQ ID NO: 19; y SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:2, y SEQ ID NO:26.

Por ejemplo, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende, en orden desde el extremo N al extremo C: una FR1 de cadena ligera humanizado; una CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:1; una FR2 de cadena ligera humanizado; una CDR-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:2; una FR3 de cadena ligera humanizado; una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:3 y una FR4 de cadena ligera humanizado.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región variable de cadena pesada que comprende una, dos, tres o cuatro FR de cadena pesada que fue humanizado. En algunos casos, un anticuerpo de la presente comprende una región variable de cadena pesada que comprende, en orden desde el extremo N al extremo C: un FR1 de cadena pesada humanizado; una CDR-H1 como se establece en la presente; una FR2 de cadena pesada humanizado; una CDR-H2 como se establece en la presente; una FR3 de cadena pesada humanizado; una CDR-H3 como se establece en la presente; y una FR4 de cadena pesada humanizado. Por ejemplo, un anticuerpo de la presente puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende, en orden desde el extremo N al extremo C: una FR1 de cadena pesada humanizado; una CDR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:4; una FR2 de cadena pesada humanizado; una CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; una FR3 de cadena pesada humanizado; una CDR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; y una FR4 de cadena pesada humanizado. En algunas modalidades, las secuencias de aminoácidos respectivas de CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 son una de las siguientes combinaciones: SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 y SEQ ID NO:22; y SEQ

ID NO:27, SEQ ID NO:28 y SEQ ID NO:29.

Por ejemplo, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende, en orden desde el extremo N al extremo C: una FR1 de cadena pesada humanizado; una CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:4; una FR2 de cadena pesada humanizado; una CDR-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; una FR3 de cadena pesada humanizado; una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6 y una FR4 de cadena pesada humanizado.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que se une a una proteína Bb del complemento humano también se une a una proteína Bb del complemento de otras especies. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que se une a una proteína Bb del complemento humano también se une a una proteína Bb del complemento de un primate no humano. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción que se une a una proteína Bb del complemento humano también se une a una proteína Bb del complemento de roedor. Los ejemplos de proteínas Bb del complemento de roedor incluyen, de forma no taxativa, proteínas Bb de conejillo de India, proteínas Bb de hámster, proteínas Bb de ratón y proteínas Bb de rata. En algunas modalidades, dicho anticuerpo de reactividad cruzada se une a la proteína Bb del complemento de otras especies con un K_D de un orden de magnitud similar a medida que el anticuerpo se une a una proteína Bb del complemento humano.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es un monómero de Ig o un fragmento de unión al antígeno que se une a una proteína Bb del complemento. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es un monómero de Ig. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es un fragmento de unión al antígeno de un monómero de Ig que se une a una proteína Bb del complemento.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se selecciona del grupo que consiste en un monómero de Ig, un fragmento Fab, un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento Fd, un scFv, un scAb, un dAb, un Fv, un anticuerpo de cadena pesada de dominio simple y un anticuerpo de cadena ligera de dominio simple. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es un anticuerpo Fv (scFv) de cadena simple.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de cadena ligera y una región de cadena pesada que se encuentran presentes en polipéptidos individuales.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región de cadena ligera y una región de cadena pesada que se encuentran presentes en un polipéptido simple.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende CDR de cadena pesada anti-Bb y CDR de cadena ligera anti-Bb en una cadena de polipéptidos simple, por ejemplo, en algunas modalidades, un anticuerpo de la presente es un scFv. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende, en orden desde el extremo N al extremo C: una primera secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos de longitud; una CDR-L1; una segunda secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos de longitud; una CDR-L2; una tercera secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos de longitud; una CDR-L3; una cuarta secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos de longitud; una CDR-H1; una quinta secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos; una CDR-H2; una sexta secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos de longitud; una CDR-H3; y una séptima secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos de alrededor de 25 aminoácidos de longitud. En algunos casos, las secuencias de aminoácidos respectivas de CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 son una de las siguientes combinaciones: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, y SEQ ID NO:6; SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, y SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, y SEQ ID NO:22; y SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, y SEQ ID NO:29. Por ejemplo, en algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende, en orden desde el extremo N al extremo C: una primera secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos de longitud; una CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:1; una segunda secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos de longitud; una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la

SEQ ID NO:2; una tercera secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos de longitud; una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:3; una cuarta secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos de longitud; una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:4; una quinta secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos; una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:5; una sexta secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos de longitud; una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:6; y una séptima secuencia de aminoácidos de alrededor de 5 aminoácidos de alrededor de 25 aminoácidos de longitud.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende, en orden desde el extremo N al extremo C: una región de FR1 de cadena ligera; una CDR-L1; una región de FR2 de cadena ligera; una CDR-L2; una región de FR3 de cadena ligera; una CDR-L3; opcionalmente una región de FR4 de cadena ligera; una región enlazadora; opcionalmente una región de FR1 de cadena pesada; una CDR-H1; una región de FR2 de cadena pesada; una CDR-H2; una región de FR3 de cadena pesada; una CDR-H3; y una región de FR4 de cadena pesada. En algunas modalidades, las secuencias de aminoácidos respectivas de CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 son una de las siguientes combinaciones: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, y SEQ ID NO:6; SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, y SEQ ID NO:14; SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, y SEQ ID NO:22; y SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, y SEQ ID NO:29. En algunas de estas modalidades, una o más de las regiones de FR es una región de FR humanizado. En algunas de estas modalidades, cada una de las regiones de FR es una región de FR humanizado. La región enlazadora puede ser de alrededor de 5 aminoácidos (aa) a alrededor de 50 aminoácidos de longitud, por ejemplo, de alrededor de 5 aa a alrededor de 10 aa, de alrededor de 10 aa a alrededor de 15 aa, de alrededor de 15 aa a alrededor de 20 aa, de alrededor de 20 aa a alrededor de 25 aa, de alrededor de 25 aa a alrededor de 30 aa, de alrededor de 30 aa a alrededor de 35 aa, de alrededor de 35 aa a alrededor de 40 aa, de alrededor de 40 aa a alrededor de 45 aa, o de alrededor de 45 aa a alrededor de 50 aa de longitud.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende, en orden desde el extremo N al extremo C: una región de FR1 de cadena pesada; una CDR-H1; una región de FR2 de cadena pesada; una CDR-H2; una región de FR3 de cadena pesada; una CDR-H3; opcionalmente una región de FR4 de cadena pesada; un enlazador; opcionalmente una región de FR1 de cadena ligera; una CDRL-1; una región de FR2 de cadena ligera; una CDR-L2; una región de FR3 de cadena ligera; una CDR-L3; y una región de FR4 de cadena ligera. En algunas modalidades, las secuencias de aminoácidos respectivas de CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 son una de las siguientes combinaciones: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, y SEQ ID NO:6; SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:13, y SEQ ID NO:14; SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, y SEQ ID NO:22; and SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, y SEQ ID NO:29. En algunas de estas modalidades, una o más de las regiones de FR es una región de FR humanizado. En algunas de estas modalidades, cada una de las regiones de FR es una región de FR humanizado. La región enlazadora puede ser de alrededor de 5 aminoácidos a alrededor de 50 aminoácidos de longitud, por ejemplo, de alrededor de 5 aa a alrededor de 10 aa, de alrededor de 10 aa a alrededor de 15 aa, de alrededor de 15 aa a alrededor de 20 aa, de alrededor de 20 aa a alrededor de 25 aa, de alrededor de 25 aa a alrededor de 30 aa, de alrededor de 30 aa a alrededor de 35 aa, de alrededor de 35 aa a alrededor de 40 aa, de alrededor de 40 aa a alrededor de 45 aa, o de alrededor de 45 aa a alrededor de 50 aa de longitud.

Los enlazadores adecuados para el uso de un anticuerpo sujeto incluyen "enlazadores flexibles". Si se encuentran presentes, las moléculas enlazadoras tienen generalmente una longitud suficiente para permitir una cantidad de movimiento flexible entre las regiones enlazadas. En algunas modalidades, las moléculas enlazadoras son, generalmente, de una longitud de alrededor de 6-50 átomos. Las moléculas enlazadoras también pueden ser, por ejemplo, acetileno de arilo, oligómeros de etilenglicol que contienen 2-10 unidades de monómeros, diaminas, diácidos, aminoácidos o combinaciones de estos. Pueden usarse otras moléculas enlazadoras que pueden unir polipéptidos según la presente descripción.

Los enlazadores adecuados se pueden seleccionar fácilmente y pueden tener cualquiera de una cantidad de longitudes adecuadas, tal como de 1 aminoácido (por ejemplo, Gly) a 20 aminoácidos, de 2 aminoácidos a 15 aminoácidos, de 3

aminoácidos a 12 aminoácidos, que incluye 4 aminoácidos a 10 aminoácidos, 5 aminoácidos a 9 aminoácidos, 6 aminoácidos a 8 aminoácidos o 7 aminoácidos a 8 aminoácidos, y puede ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 aminoácidos.

Los enlazadores flexibles de ejemplo incluyen polímeros de glicina (G)_n, polímeros de glicina-serina (que incluyen, por ejemplo, (GS)_n, (GSGGS)_n (SEQ ID NO:75) y (GGGS)_n (SEQ ID NO:76), en donde n es un número entero de al menos uno), polímeros de glicina-alanina, polímeros de alanina-serina, y otros enlazadores flexibles conocidos en la técnica. Los polímeros de glicina y glicina-serina son de interés debido a que estos dos aminoácidos son relativamente no estructurados y, por lo tanto, pueden funcionar como una ligadura neutra entre componentes. Los polímeros de glicina son de particular interés debido a que la glicina accede al espacio phi-psi de forma más significativa incluso que la alanina, y está mucho menos restringida que los residuos con cadenas laterales más largas (véase Scheraga, *Rev. Computational Chem.* 11173-142 (1992)). Los ejemplos de enlazadores flexibles incluyen, de forma no taxativa, GGSG (SEQ ID NO:77), GGSGG (SEQ ID NO:78), GSGSG (SEQ ID NO:79), GSGGG (SEQ ID NO:80), GGGSG (SEQ ID NO:81), GSSSG (SEQ ID NO:82), y similares. El experto en la técnica reconocerá que el diseño de un péptido conjugado a cualquiera de los elementos descritos anteriormente puede incluir enlazadores que son total o parcialmente flexibles, de tal modo que el enlazador puede incluir un enlazador flexible así como una o más partes que confieran una estructura menos flexible.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende multímeros scFv. Por ejemplo, en algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es un dímero scFv (por ejemplo, comprende dos scFv en tándem (scFv₂)), un trímero scFv (por ejemplo, comprende scFv en tándem (scFv₃)), un tetrámero scFv (por ejemplo, comprende cuatro scFv en tándem (scFv₄)) o es un multímero de más de cuatro scFv (por ejemplo, en tándem). Los monómeros de scFv pueden unirse en tándem mediante enlazadores de alrededor de 2 aminoácidos a alrededor de 10 aminoácidos (aa) de longitud, por ejemplo, 2 aa, 3 aa, 4 aa, 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa o 10 aa de longitud. Los enlazadores adecuados incluyen, por ejemplo, (Gly)_x, donde x es un número entero de 2 a 10. Los enlazadores adecuados son los que se tratan anteriormente. En algunas modalidades, cada uno de los monómeros de scFv en un multímero scFv de la presente es humanizado, como se describe anteriormente.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción comprende una región constante de una inmunoglobulina (por ejemplo, una región Fc). La región Fc, de estar presente, puede ser una región Fc humana o una región Fc de cualquier animal que tiene un sistema del complemento. En algunas modalidades, la región Fc, de estar presente, es una región Fc humana. En algunos casos, la región Fc comprende una o más mutaciones (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos) que aumentan la afinidad de la Fc con el receptor de Fc neonatal (FcRn); ver, por ejemplo, Monnet et ál. (2015) *Front. Immunol.* 6:39. Los ejemplos de sustituciones de aminoácidos que aumentan la afinidad de un polipéptido de Fc para FcRn incluyen, por ejemplo, una combinación de M428I y n434s; una combinación de M252Y, S254T y T256E. Si las regiones constantes se encuentran presentes, el anticuerpo puede contener tanto las regiones constantes de cadena ligera y cadena pesada. La región constante de cadena pesada incluyen las regiones CH1, bisagra, CH2, CH3 y CH4. Los anticuerpos descritos en la presente incluyen anticuerpos que tienen todos los tipos de regiones constantes, incluyendo IgM, IgG, IgD, IgA e IgE y cualquier isotipo, incluyendo IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Un ejemplo de una región Fc de cadena pesada adecuada es una Fc de IgG1 humana. Otro ejemplo de una región Fc de cadena pesada adecuada es una Fc de IgG2a humana. Aun otro ejemplo de una región Fc de cadena pesada adecuada es una Fc de IgG2b humana. Las regiones constantes de cadena ligera pueden ser lambda o kappa. Un anticuerpo de la presente (por ejemplo, un anticuerpo sujeto humanizado) puede comprender secuencias de más de una clase o isotipo. Los anticuerpos pueden expresarse como tetrámeros que contienen dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, como cadenas ligeras, cadenas pesadas separadas, como Fab, Fab', F'(ab')₂ y Fv, o como anticuerpos de cadena simple en los cuales los dominios variables de cadena ligera y pesada están unidos a través de un espaciador.

En algunos casos, la región de cadena pesada es del isotipo IgG4. En algunas de estas modalidades, la región bisagra comprende una sustitución S241P. Ver, por ejemplo, Angal et ál. (1993) *Mol. Immunol.* 30:105. En algunas de estas modalidades, la región bisagra comprende una sustitución L236E. Ver, por ejemplo, Reddy et ál. (2000) *J. Immunol.* 164:1925; y Klechevsky et ál. (2010) *Blood* 116:1685. En algunas de estas modalidades, la región bisagra comprende una sustitución S241P y una sustitución L236E.

Un anticuerpo de la presente puede comprender un grupo tiol libre (-SH) en el extremo carboxilo, donde el grupo tiol libre puede usarse para acoplar el anticuerpo a

un segundo polipéptido (por ejemplo, otro anticuerpo, que incluye un anticuerpo de la presente), un andamiaje, un portador, etc.

En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente comprende uno o más aminoácidos de origen artificial. En algunas modalidades, el aminoácido codificado de forma artificial comprende un grupo carbonilo, un grupo acetilo, un grupo aminooxi, un grupo hidrazina, un grupo hidrazida, un grupo semicarbazida, un grupo azida o un grupo alquino. Ver, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 7,632,924 para aminoácidos de origen artificial. La inclusión de un aminoácido de origen artificial puede proporcionar un enlace a un polímero, un segundo polipéptido, un andamiaje, etc. Por ejemplo, un anticuerpo de la presente enlazado a un polímero soluble en agua puede llevarse a cabo mediante la reacción de un polímero soluble en agua (por ejemplo, PEG) que comprende un grupo carbonilo con respecto al anticuerpo, donde el anticuerpo comprende un aminoácido codificado de forma artificial que comprende un grupo aminooxi, hidrazina, hidrazida o semicarbazida. A modo de ejemplo adicional, un anticuerpo de la presente enlazado a un polímero soluble en agua puede llevar a cabo mediante la reacción de un anticuerpo de la presente que comprende un aminoácido con un alquino con un polímero soluble en agua (por ejemplo, PEG) que comprende un resto azida; en algunos casos, el grupo azida o alquino se enlaza a la molécula de PEG a través de un enlace amida. Un "aminoácido codificado de forma no natural" hace referencia un aminoácido que no es uno de los 20 aminoácidos comunes o pirrolisina o selenocisteína. Otros términos que pueden usarse de forma sinónima con la expresión "aminoácido codificado de forma no natural" son "aminoácidos no naturales", "aminoácidos de origen no natural" y diversas versiones con o sin guiones de estas. La expresión "aminoácidos codificados de forma no natural" también incluye, de modo no taxativo, aminoácidos que se originan mediante modificación (por ejemplo, modificaciones postraduccionales) de un aminoácido codificado naturalmente (que incluyen, de modo no taxativo, los 20 aminoácidos comunes o pirrolisina y selenocisteína), pero que no se incorporan en forma natural a una cadena de polipéptidos en aumento por el complejo de traducción. Los ejemplos de dichos aminoácidos de origen no natural incluyen, de forma no taxativas, N-acetilglucosaminil-L-serina, N-acetilglucosaminil-L-treonina y O-fosfotirosina.

En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente se enlaza (por ejemplo, enlazado de forma covalente) a un polímero (por ejemplo, un polímero diferente a un polipéptido). Los polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros

biocompatibles y polímeros biocompatibles solubles en agua. Los polímeros adecuados incluyen polímeros sintéticos y polímeros de origen natural. Los polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros de polialquileno, polialquenileno o polioxialquileno de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos o polisacáridos ramificados o no ramificados, por ejemplo, un homo o heteropolisacáridos. Los polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, un copolímero de etilen vinil alcohol (comúnmente conocido por el nombre genérico EVOH o mediante el nombre comercial EVAL); polibutylmetacrilato; poli(hidroxivalerato); poli(ácido L-láctico); policaprolactona; poli(lactida-co-glicolida); poli(hidroxibutirato); poli(hidroxibutirato-co-valerato); polidioxanona; poliortoéster; poli anhídrido; poli(ácido glicólico); poli(ácido D,L-láctico); poli(ácido glicólico-co-trimetilen carbonato); polifosfoéster; polifosfoéster uretano; poli(aminoácidos); cianoacrilatos; poli(trimetilen carbonato); poli(iminocarbonato); copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, poli(etilen óxido)-poli(ácido láctico) (PEO/PLA) co-polímeros); polialquilen oxalatos; polifosfazenos; biomoleculares, tal como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico; poliuretanos; siliconas; poliésteres; poliolefinas; copolímeros de poliisobutileno y etilen-alfaolefina; polímeros o copolímeros acrílicos; polímeros y copolímeros de vinil haluro; tal como cloruro de polivinilo; éteres de polivinilo, tal como cloruro de polivinilo; éteres de polivinilo, tal como polivinil metil éter; haluros polivinilideno tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poli aeri lonitrilo; polivinil cetonas; polivinil aromáticos, tales como poliestirenos; ésteres de polivinilo, tal como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, tal como copolímeros de etilen-metil metacrilato, copolímeros acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros etilen-vinil acetato; poliamidas, tales como Nylon 66 y policaprolactam; resinas alquido; policarbonatos; polioximetilenos; poliimidaz; poliéteres; resinas epoxi; poliuretanos; rayón, rayón-triacetato; celulosa, celulosa acetato; celulosa butirato; celulosa acetato butirato; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; Teflón amorfa; poli(etilen glicol); y carboximetil celulosa.

Los polímeros sintéticos adecuados incluyen poli(etilenglicol), poli(propilenglicol) poli(vinilalcohol) de cadena recta o ramificada sustituidos o no sustituidos y derivados de estos, por ejemplo, poli(etilenglicol) no sustituidos, tales como metoxipoli(etilenglicol) y derivados de estos. Los polímeros de origen natural adecuados incluyen, por ejemplo, albúmina, amilosa, dextrano, glicógeno y derivados de estos.

Los polímeros adecuados pueden tener un peso molecular promedio en un intervalo

de 500 Da a 50 000 Da, por ejemplo, de 5000 Da a 40 000 Da, o de 25 000 a 40 000 Da. Por ejemplo, en algunas modalidades, donde un anticuerpo de la presente comprende un polímero poli(etilen glicol) (PEG) o metoxipoli(etilenglicol), el PEG o el polímero metoxipoli(etilenglicol) puede tener un peso molecular en un intervalo de alrededor de 0.5 kiloDaltons (kDa) a 1 kDa, de alrededor de 1 kDa a 5 kDa, de 5 kDa a 10 kDa, de 10 kDa a 25 kDa, de 25 kDa a 40 kDa, o de 40 kDa a 60 kDa.

Como se observó anteriormente, en algunas modalidades, un anticuerpo de la presente se enlaza de forma covalente a un polímero sintético no péptido. En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente se enlaza de forma covalente a un polímero PEG. En algunas modalidades, un multímero de scFv de la presente se une de forma covalente a un polímero PEG. Ver, por ejemplo, Albrecht et ál. (2006) *J. Immunol. Methods* 310:100. Los métodos y reactivos adecuados para la PEGilación de una proteína son bien conocidos en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5,849,860. El PEG adecuado para la conjugación con una proteína es generalmente soluble en agua a temperatura ambiente y tiene la fórmula general $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$, donde R es hidrógeno o un grupo protector, tal como un grupo alquilo o alcanol, y donde n es un entero de 1 a 1000. Cuando R es un grupo protector, generalmente tiene de 1 a 8 carbonos.

En algunas modalidades, el PEG conjugado al anticuerpo de la presente es lineal.

En algunas modalidades, el PEG conjugado al anticuerpo de la presente es ramificado. Derivados de PEG ramificados, tal como aquellos descritos en la patente estadounidense n.º 5,643,575, "PEG estrellado" y PEG de múltiples brazos, tales como los descritos en el catálogo de Shearwater Polymers, Inc. "Polyethylene Glycol Derivatives 1997-1998." Los PEG estrellados se describen en la técnica, incluyendo, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6,046,305.

Un anticuerpo de la presente puede ser gliocosilado, por ejemplo, un anticuerpo de la presente puede comprender un carbohidrato enlazado de forma covalente o resto de polisacárido. La glicosilación de los anticuerpos está típicamente unida a N o unida a O. Con "unida a N" se hace referencia a la unión del resto carbohidrato a la cadena lateral de un residuo asparagina. Las secuencias de tripéptido asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, donde X es cualquier aminoácido menos prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática del resto de carbohidrato a la cadena lateral de asparagina. Por lo tanto, la presencia de cualquiera de estas

secuencias de tripéptidos en un polipéptido crea un posible sitio de glicosilación. La glicosilación unida a O se refiere a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa o xilosa a un ácido hidroxiamino, más comúnmente serina o treonina, pese a que también se puede utilizar 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina.

La adición de sitios de glicosilación a un anticuerpo se logra convenientemente alterando la secuencia de aminoácidos de forma tal que contenga una o más de las secuencias de tripéptido descritas anteriormente (para los sitios de glicosilación unidos a N). La modificación también puede realizarse mediante la adición o sustitución por uno o más residuos de serina o treonina en la secuencia del anticuerpo original (para sitios de glicosilación unidos a O). De forma similar, la eliminación de sitios de glicosilación puede lograrse mediante la alteración de aminoácidos dentro de los sitios de glicosilación naturales de un anticuerpo.

Un anticuerpo de la presente comprenderá, en algunas modalidades, una etiqueta "radioopaca", por ejemplo, una etiqueta que puede visualizarse fácilmente mediante el uso de por ejemplo rayos x. Los materiales radioopacos son conocidos ampliamente por los expertos en la técnica. Los materiales radioopacos más comunes incluyen sales de yoduro, bromuro o bario. Otros materiales radioopacos también se conocen e incluyen, de forma no taxativa, derivados de bismuto orgánico (ver, por ejemplo, patente estadounidense n.º 5,939,045), multiuretanos radioopacos (ver patentes estadounidenses n.º 5,346,981), compuestos de organobismuto (ver, por ejemplo, patente estadounidense n.º 5,256,334), complejos multímeros bario radioopacos (ver, por ejemplo, patente estadounidense n.º 4,866,132), y similares.

Un anticuerpo de la presente puede enlazarse de forma covalente a un segundo resto (por ejemplo, un lípido, un polipéptido diferente a un anticuerpo de la presente, un polímero sintético, un carbohidrato y similares) mediante el uso, por ejemplo, glutaraldehído, un reticulador homobifuncional o un reticulador heterobifuncional. Los glutaraldehídos reticulan los polipéptidos a través de restos amino. Los enlazadores - homobifuncionales (por ejemplo, un imidoéster homobifuncional, un N-hidroxisuccinimidil éster (NHS) homobifuncional o un reticulador reactivo de sulfhidrilo homobifuncional) contiene dos o más restos reactivos idénticos y pueden usarse en un procedimiento de reacción de una etapa en la que el reticulador se agrega a una solución que contiene una mezcla de los polipéptidos a ser enlazados. NHS éster y ésteres imido homobifuncionales reticulan los polipéptidos que

contienen amina. En un pH alcalino suave, imido ésteres reaccionan solamente con aminas primarias para formar imidoamidas y la carga general de los polipéptidos reticulados no se ve afectada. Los reticuladores reactivos de sulfhidrilo homobifuncionales incluyen bismaleimidhexano (BMH), 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno (DFDNB) y 1,4-di-(3',2'- piridilditio) propinoamido butano (DPDPB).

Los reticuladores heterobifuncionales tienen dos o más restos reactivos diferentes (por ejemplo, restos reactivos amina y un resto reactivo sulfhidrilo) y se reticulan con uno de los polipéptidos mediante los restos reactivos amina o sulfhidrilo, luego se hacen reaccionar con el otro polipéptido mediante el resto no reaccionado. Los múltiples reticuladores haloacetilo heterobifuncionales, como son reticuladores de disulfuro de piridilo. Las carboiimidas son un ejemplo clásico de reactivos reticuladores heterobifuncionales para acoplar carboxilos a aminas, que tiene como resultado un enlace de amida.

Un anticuerpo de la presente puede inmovilizarse en un soporte sólido. Los soportes adecuados son ampliamente conocidos en la técnica y comprende, entre otros, materiales en columna comercialmente disponibles, esferas magnéticas, partículas de metales coloides, chips y superficies de vidrio y/o sílice, tiras de nitrocelulosa, membranas de nailon, láminas, duracitos, pocillos de bandejas de reacción (por ejemplo, placas de múltiples pocillos), tubos de plástico, etc. Un soporte sólido puede comprender cualquier variedad de sustancias, que incluye, por ejemplo, vidrio, poliestireno, cloruro de polivinilo, polipropileno, polietilen, policarbonato, dextrano, nailon, amilosa, celulosa natural y modificado, poliacrilamidas, agarosas y magnetita. Los métodos adecuados para la inmovilización de un anticuerpo de la presente en un soporte sólido son conocidos ampliamente e incluyen, de forma no taxativa, iónico, hidrofóbico, interacciones covalentes y similares. Los soportes sólidos pueden ser solubles o insolubles, por ejemplo, en una solución acuosa. En algunas modalidades, un soporte sólido adecuado es generalmente insoluble en una solución acuosa.

Un anticuerpo de la presente comprenderá en algunas modalidades una etiqueta detectable. Los marcadores detectables adecuados incluyen cualquier composición detectable por medios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, inmunoquímicos, eléctricos, ópticos o químicos. Adecuados incluyen, de forma no taxativa, esferas magnéticas (por ejemplo, Dynabeads™), tintes fluorescentes (por ejemplo, isocianato de fluoresceína, rojo texas, rodamina, proteína fluorescente

verde, una proteína fluorescente roja, una proteína fluorescente amarilla y similares), radioetiquetas (por ejemplo, ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C o ^{32}P), enzimas (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, luciferasa y otros utilizados comúnmente en un ensayo inmunoabsorbente unido a enzimas (ELISA)) y etiquetas colorimétricas tales como esferas de vidrio o plástico dorado coloidal o coloreado (por ejemplo, poliestireno, polipropileno, látex, etc.).

En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente comprende un agente de contraste o un radioisótopo, donde el agente de contraste o radioisótopo es uno que es adecuado para el uso en imagenología, por ejemplo, procedimientos de imagenología llevados a cabo en seres humanos. Ejemplos no taxativos de etiquetas incluyen radioisótopos tales como ^{123}I (yoduro), ^{18}F (fluoruro), ^{99}Tc (tecnecio), ^{111}In (indio) y ^{67}Ga (galio), y agente de contraste tal como gadolinio (Gd), disprosio y hierro. También se encuentran disponibles los isótopos de Gd radioactivos (^{153}Gd) y son adecuados para los procedimientos de imagenología en mamíferos no humanos. Un anticuerpo de la presente puede etiquetarse mediante técnicas estándar. Por ejemplo, un anticuerpo de la presente puede ser yodado mediante el uso de cloramina T o 1,3,4,6-tetracloro-3 α ,6 α -difenilglicourilo. Para la fluoración, se agrega fluoruro a un anticuerpo de la presente durante la síntesis mediante una reacción de desplazamiento del ion de fluoro. Ver Muller- Gartner, H., TIB Tech., 16:122-130 (1998) y Saji, H., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 16(2):209-244 (1999) para una reseña de síntesis de proteínas con dichos radioisótopos. Un anticuerpo de la presente también puede etiquetarse con un agente de contraste a través de técnicas estándar. Por ejemplo, un anticuerpo de la presente puede etiquetarse con Gd mediante la conjugación de quelantes de Gd molecular bajo, tales como Gd dietilen triamina ácidoo pentaacético (GdDTPA) o Gd tetraazaciclododecanotetraacético (GdDOTA) al anticuerpo. Ver Caravan et ál., Chem. Rev. 99:2293-2352 (1999) y Lauffer et ál., J. Magn. Reson. Imaging, 3:11-16 (1985). Un anticuerpo de la presente puede etiquetarse con Gd mediante, por ejemplo, la conjugación de quelantes de polilisina-Gd al anticuerpo. Ver, por ejemplo, Curtet et ál., Invest. Radiol., 33(10):752-761 (1998). Alternativamente, un anticuerpo de la presente puede etiquetarse con Gd mediante la incubación de liposomas polimerizados paramagnéticos que incluyen un lípido quelante Gd con avidina y el anticuerpo biotinilado. Ver, por ejemplo, Sipkins et al., Nature Med., 4:623-626 (1998).

Las proteínas fluorescentes adecuadas incluyen, de modo no taxativo, proteína

verde fluorescente (GFP, por sus siglas en inglés) o variantes de esta, variante azul fluorescente de GFP (BFP, por sus siglas en inglés), variante cian fluorescente de GFP (CFP, por sus siglas en inglés), variante amarillo fluorescente de GFP (YFP, por sus siglas en inglés), GFP mejorada (EGFP, por sus siglas en inglés), CFP mejorada (ECFP, por sus siglas en inglés), YFP mejorada (EYFP, por sus siglas en inglés), GFPS65T, esmeralda, topacio (TYFP), Venus, Citrino, mCitrino, GFPuv, EGFP desestabilizada (dEGFP), ECFP desestabilizada (dECFP), EYFP desestabilizada (dEYFP), mCFPm, Cerúleo, T-Sapphire, CyPet, YPet, mKO, HcRed, t-HcRed, DsRed, DsRed2, DsRed-monomer, J-Red, dimer2, t-dimer2(12), mRFP1, pociloporina, Renilla GFP, Monster GFP, paGFP, proteína Kaede y proteína kindling, ficobiliproteínas y conjugados de ficobiliproteínas que incluyen B-ficoeritrina, R-ficoeritrina y Aloficocianina. Otros ejemplos de proteínas fluorescentes incluyen mHoneydew, mBanana, mOrange, dTomato, tdTomato, mTangerine, mStrawberry, mCherry, mGrape1, mRaspberry, mGrape2, mPlum (Shaner et ál. (2005) *Nat. Methods* 2:905-909), y similares. Cualquiera de una variedad de proteínas fluorescentes y coloreadas de la especie Anthozoon, tal como se describe en, por ejemplo, Matz et ál. (1999) *Nature Biotechnol.* 17:969-973, es adecuada para su uso.

En algunas modalidades, el anticuerpo de la presente se conjuga a un agente terapéutico. Puede usarse cualquiera de los anticuerpos de la presente descritos en la presente para formar un conjugado anticuerpo-agente. El agente puede acoplarse al extremo N de la cadena ligera, el extremo C de la cadena ligera, el extremo N de la cadena pesada o el extremo C de la cadena pesada. En algunas modalidades, el agente se acopla a la bisagra del anticuerpo o a uno o más sitios del anticuerpo.

Para un anticuerpo de cadena simple, el agente puede acoplarse al extremo N o C del anticuerpo de cadena simple. El agente puede conjugarse al anticuerpo directamente o mediante un enlazador mediante el uso de técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Este enlazador puede ser escindible o no escindible. Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos (por ejemplo, para el uso en terapia) son conocidos por los expertos en la técnica.

Un anticuerpo de la presente estará enlazado, en algunas modalidades, a (por ejemplo, enlazador de forma covalente o no covalente) un compañero de fusión, por ejemplo, un ligando; una etiqueta de epítipo; un péptido; una proteína diferente a la de un anticuerpo; y similar. Los compañeros de fusión adecuados incluyen péptidos y polipéptidos que confieren mejor estabilidad *in vivo* (por ejemplo, mejor semivida

en suero), brindan facilidad de purificación, por ejemplo, (His)_n, por ejemplo, 6His y similares, brindan secreción de la proteína de fusión de una célula, brindan una etiqueta de epítipo, por ejemplo, GST, hemaglutinina (HA, por ejemplo, YPYDVDPDYA; SEQ ID NO:83), FLAG (por ejemplo, DYKDDDDK; SEQ ID NO:84), c-myc (por ejemplo, EQKLISEEDL; SEQ ID NO:85) y similares, brinda una señal detectable, por ejemplo, una enzima que genera un producto detectable (por ejemplo, β -galactosidasa, luciferasa) o una proteína que en sí se puede detectar, por ejemplo, una proteína fluorescente verde, una proteína fluorescente roja, una proteína fluorescente amarilla, etc., brinda multimerización, por ejemplo, un dominio de multimerización como una parte Fc de una inmunoglobulina y similares.

La fusión también incluye un dominio de afinidad, que incluyen secuencias de péptidos que pueden interactuar con un compañero de unión, por ejemplo, tal como uno inmovilizado en un soporte sólido, útil para la identificación o purificación.

Pueden utilizarse aminoácidos simples consecutivos, tales como histidina, cuando se fusionan a una proteína, para la purificación de una etapa de la proteína de fusión mediante unión de alta afinidad a una columna de resina, tal como níquel sefarosa.

Los ejemplos de dominios de afinidad incluyen His5 (HHHHH) (SEQ ID NO:86), HisX6 (HHHHHH) (SEQ ID NO:87), C-myc (EQKLISEEDL) (SEQ ID NO:88), Flag (DYKDDDDK) (SEQ ID NO:85), StrepTag (WSHPQFEK) (SEQ ID NO:89), hemaglutinina, por ejemplo, etiqueta de HA (YPYDVDPDYA; SEQ ID NO:90), glutatona-S-transferasa (GST), tioredoxina, dominio de unión a celulosa, RYIRS (SEQ ID NO:91), Phe-His-His-Thr (SEQ ID NO:92), dominio de unión a quitina, péptido S, péptido T7, dominio SH2, etiqueta de ARN de extremo C, WEAAAREACCRECCARA (SEQ ID NO:93), dominios de unión a metales, por ejemplo, dominios de unión a cinc o dominios de unión a calcio tales como los de las proteínas de unión a calcio, por ejemplo, calmodulina, troponina C, calcineurina B, cadena ligera de miosina, recoverina, S-modulina, visinina, VILIP, neurocalcina, hipocalcina, frecuenina, caltractina, subunidad grande de calpaína, proteínas S100, parvalbúmina, calbindina D9K, calbindina D28K y calretinina, inteínas, biotina, estreptavidina, MyoD, secuencias de cremalleras de leucina y proteína de unión a maltosa.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se formula con un agente que facilita el cruce de la barrera hematoencefálica (BBB). En

algunas modalidades, el anticuerpo se fusiona, directamente o a través de un enlazador, a un compuesto que promueve el cruce de la BBB. Los ejemplos de dicho compuesto incluyen, de forma no taxativa, una molécula portadora, un péptido o una proteína. Un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se fusionará, en algunas modalidades, con un polipéptido que se une a un receptor de BBB endógeno. La unión de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción a un polipéptido que se une a un receptor de BBB endógeno facilita el cruce de la BBB, por ejemplo, en un método de tratamiento de un sujeto (ver más adelante) que implica la administración de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción a un individuo que lo necesita.

Los polipéptidos adecuados que se unen a un receptor de BBB endógeno incluyen anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, o fragmentos de unión al antígeno de este, que unen específicamente un receptor de BBB endógeno. Los receptores de BBB endógenos incluyen, de forma no taxativa, un receptor de insulina, un receptor de transferrina, un receptor de leptina, un receptor de lipoproteína y un receptor del factor de crecimiento similar a insulina. Véase, por ejemplo, la publicación de patente estadounidense n.º 2009/0156498.

A modo de ejemplo, un anticuerpo anti-Bb de la presente puede ser un anticuerpo biespecífico que comprende una primera parte de unión al antígeno que se une específicamente a un epítipo en una proteína Bb del complemento; y una segunda parte de unión al antígeno que se une a un receptor de BBB endógeno. Por ejemplo, en algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente es un anticuerpo biespecífico que comprende una primera parte de unión al antígeno que se une específicamente a un epítipo en una proteína Bb; y una segunda parte de unión al antígeno que se une a un receptor de transferrina.

Por ejemplo, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción puede fusionarse a un péptido que facilita el cruzamiento de la BBB, el péptido que tiene una longitud de alrededor de 15 aminoácidos a alrededor de 25 aminoácidos, y comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos alrededor de 85 % de secuencia de aminoácidos idéntica a uno de los siguientes péptidos. Angiopep-1 (TFFYGGCRGKRNNFKTEEY) (SEQ ID NO:93); Angiopep-2 (TFFYGGSRGKRNNFKTEEY) (SEQ ID NO:94); cys-Angiopep-2 (CTFFYGGSRGKRNNFKTEEY) (SEQ ID NO:95); Angiopep-2-cys (TFFYGGSRGKRNNFKTEEYC) (SEQ ID NO:96); y un fragmento de aprotinina (TFVYGGCRAKRNNFKS) (SEQ ID NO:97). Ver, por ejemplo, las publicaciones de

patente estadounidenses n.º 2011/0288011; y 2009/0016959. Un péptido que facilita el cruce de la BBB puede usarse en el extremo N de una región de cadena ligera anti-Bb, en el extremo C de una región de cadena ligera anti-Bb, en el extremo N de una región de cadena pesada anti-Bb, en el extremo C de una región de cadena pesada anti-Bb, en el extremo N de un anticuerpo de cadena simple anti-Bb de la presente, en el extremo C de un anticuerpo de cadena simple anti-Bb de la presente, etc.

En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente comprende una modificación de poliamina. La modificación de poliamina de un anticuerpo de la presente potencia la permeabilidad del anticuerpo modificado en la BBB. Un anticuerpo de la presente puede modificarse con poliaminas que son de origen natural o sintéticas. Véase por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5,670,477. Las poliaminas de origen natural útiles incluyen putrescina, spermidina, espermina, 1,3-diaminopropano, norespermidina, sin-homospermidina, termina, termoespermina, caldopentamina, homocaldopentamina y canavalmina. Son particularmente útiles putrescina, spermidina y espermina. Las poliaminas sintéticas se componen de la fórmula empírica $C_xH_yN_z$, pueden ser cadenas de hidrocarburos cíclicas o acíclicas, ramificadas o no ramificadas, de 3-12 átomos de carbono que incluyen adicionalmente 1-6 restos NR o $N(R)_2$, donde R es H, alquilo (C_1 - C_4), fenilo o bencilo. Las poliaminas pueden enlazarse a un anticuerpo mediante el uso de cualquier método de reticulación estándar.

En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente se modifica para incluir un resto de carbohidrato, donde el resto de carbohidrato puede estar enlazado de forma covalente al anticuerpo. En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente se modifica para incluir un resto de lípido, donde el resto de lípido puede estar enlazado de forma covalente al anticuerpo. Los restos de lípido adecuados incluyen, por ejemplo, un grupo N-acilo graso tal como N-lauroilo, N-oleoilo, etc.; una amina grasa tal como dodecil amina, oleoil amina; un lípido alifático de cadena larga C_3 - C_{16} ; y similares. Ver, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6,638,513). En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente se incorpora (por ejemplo, encapsula) en un liposoma.

Métodos para la producción de un anticuerpo de la presente

Un anticuerpo de la presente (un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción) puede producirse mediante cualquier método, por ejemplo, métodos sintéticos

convencionales para la síntesis de proteínas; métodos de ADN recombinantes; etc.

En algunas modalidades, el anticuerpo de la presente se produce mediante un método seleccionado del grupo que consiste en la producción recombinante y síntesis química.

Cuando un anticuerpo de la presente es un polipéptido de cadena simple, puede sintetizarse mediante el uso de técnicas de síntesis de péptidos química estándar.

Cuando un polipéptido se sintetiza químicamente, la síntesis puede llevarse a cabo mediante una fase líquida o una fase sólida. La síntesis de polipéptido de fase sólida (SPPS), en la cual el aminoácido del extremo C de la secuencia se une al soporte insoluble seguido de la adición secuencial de los aminoácidos restantes en la secuencia, es un ejemplo de un método adecuado para la síntesis química de un anticuerpo de la presente. Diversas formas de SPPS, tales como Fmoc y Boc, se encuentran disponibles para sintetizar un anticuerpo de la presente. Las técnicas para la síntesis de fase sólida son descritas por Barany y Merrifield, *Solid-Phase Peptide Synthesis*; págs. 3-284 en *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*. tomo 2: *Special Methods in Peptide Synthesis, Part A.*, Merrifield, et ál. J. Am. Chem. Soc., 85: 2149-2156 (1963); Stewart et ál., *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2.^a ed. Pierce Chem. Co., Rockford, 111 (1984); y Ganesan A. 2006 *Mini Rev. Med Chem.* 6:3-10 y Camarero JA et ál. 2005 *Protein Pept Lett.* 12:723-8. Brevemente, se tratan perlas pequeñas insolubles, porosas con unidades funcionales en las que se construyen las cadenas de péptidos. Luego de ciclado repetido de acoplado/desprotección, la amina de extremo N libre de una fase sólida unida está acoplada a una unidad individual de aminoácido N protegida. Esta unidad luego se desprotege, revelando una nueva amina de extremo N a la que se puede unir un aminoácido adicional. El péptido permanece inmovilizado en la fase sólida y es sometido a un proceso de filtración antes de ser escindido.

Los métodos recombinantes estándar pueden utilizarse para la producción de un anticuerpo de la presente. Por ejemplo, los ácidos nucleicos que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera, unidos opcionalmente a regiones constantes, se insertan en vectores de expresión. Las cadenas pesadas y ligeras se pueden clonar en los mismos vectores de expresión o diferentes. Los segmentos de ADN que codifican las cadenas de inmunoglobulina se unen de manera operativa a las secuencias de control en el o los vectores de expresión que aseguran la expresión de polipéptidos de inmunoglobulina. Las secuencias de control de

expresión incluyen, de modo no taxativo, promotores (por ejemplo, promotores heterólogos o asociados naturalmente), secuencias de señal, elementos potenciadores, elementos represores y secuencias de terminación de transcripción.

Las secuencias de control de expresión pueden ser sistemas de promotores eucariotas en vectores capaces de transformar o transfectar células hospedadoras eucariotas (por ejemplo, células COS o CHO). Una vez que se ha incorporado el vector en el hospedador adecuado, el hospedador se mantiene en condiciones adecuadas para la expresión de alto nivel de las secuencias de nucleótidos, y la recolección y purificación de los anticuerpos.

Debido a la degeneración del código, una variedad de secuencias de ácidos nucleicos pueden codificar cada secuencia de aminoácidos de inmunoglobulina. Las secuencias de ácidos nucleicos deseados pueden producirse mediante una síntesis de novo de ADN de fase sólida o mediante mutagénesis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de una variante preparada anteriormente del polinucleótido deseado. La mutagénesis mediada por oligonucleótidos es un ejemplo de un método adecuado para preparar variantes de sustitución, eliminación e inserción del ADN de polipéptido objetivo. Ver Adelman et ál., DNA 2:183 (1983). Brevemente, el ADN del polipéptido objetivo se altera mediante la hibridación de un oligonucleótido que codifica la mutación deseada a una plantilla de ADN de cadena simple. Luego de la hibridación, se usa una polimerasa de ADN para sintetizar toda una segunda hebra complementaria de la plantilla que incorpora el cebador del oligonucleótido y codifica la alteración seleccionada en el ADN de polipéptido objetivo.

Los vectores de expresión se pueden replicar típicamente en los organismos hospedadores como episomas o como una parte integral del ADN cromosomal hospedador. Comúnmente, los vectores de expresión contienen marcadores de selección, (por ejemplo, resistencia a la ampicilina, resistencia a la higromicina, resistencia a la tetraciclina, resistencia a la kanamicina o resistencia a la neomicina) para permitir la detección de esas células transformadas con las secuencias de ADN deseadas.

Escherichia coli es un ejemplo de una célula hospedadora procariota que puede usarse para la clonación de un polinucleótido que codifica un anticuerpo de la presente. Otros hospedadores microbianos adecuados para el uso incluyen bacilli, tales como *Bacillus subtilis*, y otras enterobacterias, tales como *Salmonella*, *Serratia*,

y diversas especies de *Pseudomonas*. En estos hospedadores procariotas, se pueden fabricar vectores de expresión, que contendrán típicamente secuencias de control de expresión compatibles con la célula hospedadora (por ejemplo, un origen de replicación). Además, cualquier cantidad de diversos promotores conocidos estará presente, tal como el sistema de promotor de lactosa, un sistema de promotor de triptófano (*trp*), un sistema de promotor de beta-lactamasa o un sistema de promotor de fago lambda. Los promotores controlarán típicamente la expresión, opcionalmente con una secuencia operadora, y tendrán secuencias de sitios de unión a ribosoma y similares, para iniciar y completar la transcripción y la traducción.

Otros microbios, tal como levadura, son útiles para su expresión. *Saccharomyces* (por ejemplo, *S. cerevisiae*) y *Pichia* son ejemplos de células hospedadoras de levadura adecuadas, con vectores adecuados que tienen secuencias de control de expresión (por ejemplo, promotores), un origen de replicación, secuencias de terminación y similares como se desee. Los promotores típicos incluyen 3-fosfoglicerato cinasa y otras enzimas glicolíticas. Los promotores inducibles de levadura incluyen, entre otros, promotores de alcohol deshidrogenasa, isocitocromo C y enzimas responsables por la utilización de maltosa y galactosa.

Además de los microorganismos, las células de mamífero (por ejemplo, células de mamífero cultivadas en cultivo celular *in vitro*) también pueden usarse para expresar y producir un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción (por ejemplo, polinucleótidos que codifican un anticuerpo anti-Bb de la presente). Véase Winnacker, *From Genes to Clones*, Editores VCH, N.Y., N.Y. (1987). Las células hospedadoras de mamífero adecuadas incluyen líneas celulares CHO, diversas líneas celulares Cos, células HeLa, líneas celulares de mieloma y linfocitos B transformados o hibridomas. Los vectores de expresión para estas células pueden incluir secuencias de control de expresión, tales como un origen de replicación, un promotor y un potenciador (Queen et ál., *Immunol. Rev.* 89:49 (1986)), y sitios de información de procesamiento necesarios, tal como sitios de unión al ribosoma, sitios de empalme del ARN, sitios de poliadenilación y secuencias de terminación transcripcional. Los ejemplos de secuencias de control de expresión adecuados son promotores derivados de genes de inmunoglobulina, SV40, adenovirus, virus de papiloma bovino, citomegalovirus y similares. Ver Co et ál., *J. Immunol.* 148:1149 (1992).

Una vez sintetizados (ya sea de forma química o recombinante), todos los

anticuerpos, sus dímeros, las cadenas pesadas y ligeras individuales u otras formas de un anticuerpo de la presente (por ejemplo, scFv, etc.) pueden purificarse de acuerdo con los procesos estándar de la técnica, incluyendo precipitación de sulfato de amonio, columnas de afinidad, cromatografía en columna, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) purificación por HPLC, electroforesis en gel y similares (véase, por ejemplo, Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, N.Y., (1982)). Un anticuerpo de la presente puede ser sustancialmente puro, por ejemplo, al menos alrededor de 80 % a 85 % puro, al menos alrededor de 85 % a 90 % puro, al menos alrededor de 90 % a 95 % puro, o 98 % a 99 %, o más puro, por ejemplo, libre de contaminantes tales como desechos celulares, macromoléculas diferentes a un anticuerpo de la presente, etc.

Composiciones

La presente descripción proporciona una composición que comprende un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción. Una composición de anticuerpo de la presente puede comprender, además de un anticuerpo de la presente, uno o más de: una sal, por ejemplo, NaCl, MgCl₂, KCl, MgSO₄, etc.; un agente amortiguador, por ejemplo, un amortiguador Tris, ácido N-(2-Hidroxietil)piperazin-N'-(2-etanosulfónico) (HEPES), ácido 2-(N-Morfolino)etanosulfónico (MES), sal sódica del ácido 2-(N-Morfolino)etanosulfónico (MES), ácido 3-(N-Morfolino)propanosulfónico (MOPS), ácido N-tris[Hidroximetil]metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS), etc.; un agente solubilizante; un detergente, por ejemplo, un detergente no iónico tal como Tween-20, etc.; un inhibidor de proteasa, glicerol; y similares.

MOLÉCULAS DE ÁCIDO NUCLEICO, VECTORES DE EXPRESIÓN Y CÉLULAS HOSPEDADORAS

La presente descripción proporciona moléculas de ácido nucleico que comprende secuencias de nucleótidos que codifican un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción.

En algunas modalidades, un ácido nucleico de la presente descripción comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti-Bb de la presente que comprende una región variable de cadena ligera que es al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica en secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:7, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO:23 y SEQ ID

NO:30. En algunas modalidades, un ácido nucleico de la presente descripción comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti-Bb de la presente que comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:7, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO:23 y SEQ ID NO:30.

En algunas modalidades, un ácido nucleico de la presente descripción comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti-Bb de la presente que comprende una región variable de cadena pesada que es al menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica en secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:24 y SEQ ID NO:31. En algunas modalidades, un ácido nucleico de la presente descripción comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti-Bb de la presente que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:8, SEQ ID NO: 16, la SEQ ID NO:24 y la SEQ ID NO:31.

En algunas modalidades, un ácido nucleico de la presente descripción comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti-Bb de la presente que comprende una región variable de cadena ligera que comprende una CDR-L1, una CDR-L2 y una CDR-L3 en una de las siguientes combinaciones: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO:11; SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, y SEQ ID NO: 19; y SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:2, y SEQ ID NO:26.

En algunas modalidades, un ácido nucleico de la presente descripción comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti-Bb de la presente que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una CDR-H1, una CDR-H2 y una CDR-H3 en una de las siguientes combinaciones: SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:6; SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, y SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, y SEQ ID NO:22; SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, y SEQ ID NO:29.

En algunas modalidades, un ácido nucleico de la presente descripción comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti-Bb de la presente que comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena

pesada.

Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo de la presente puede estar unida de forma operativa a uno o más elementos regulatorios, tal como un promotor y potenciador, que permiten la expresión de la secuencia de nucleótidos en las células diana pretendidas (por ejemplo, una célula que está genéticamente modificada para sintetizar el anticuerpo codificado).

En la técnica se conocen los elementos promotores y potenciadores adecuados. Los promotores adecuados para usar en células hospedadoras procariotas incluyen, de modo no taxativo, un promotor de ARN polimerasa de bacteriófago T7; un promotor de T3; un promotor de T5; un promotor de lambda P; un promotor de trp; un promotor de operación lac; un promotor híbrido, por ejemplo, un promotor híbrido de lac/tac, un promotor híbrido de tac/trc, un promotor de trp/lac, un promotor de T7/lac; un promotor de trc; un promotor de tac, y similares; un promotor de gpt; un promotor de araBAD; promotores regulados in vivo tales como un promotor ssaG o u promotor relacionado (ver, por ejemplo, la publicación de patente estadounidense n.º 20040131637), un promotor *pagC* (Pulkkinen y Miller, *J. Bacteriol.*, 1991: 173(1): 86-93; Alpuche-Aranda et ál., PNAS, 1992; 89(21): 10079-83), un promotor *nirB* (Harborne et ál. (1992) *Mol. Micro.* 6:2805-2813), y similares (ver por ejemplo, Dunstan et ál. (1999) *Infect. Immun.* 67:5133-5141; McKelvie et ál. (2004) *Vaccine* 22:3243-3255; y Chatfield et ál. (1992) *Biotechnol.* 10:888-892); un promotor sigma70, por ejemplo, un promotor de consenso sigma70 (véanse, por ejemplo, los números de acceso de GenBank AX798980, AX798961 y AX798183); un promotor de fase estacionario, por ejemplo, un promotor *dps* un promotor *spv* y similares; un promotor derivado de la isla de patogenicidad SPI-2 (véase, por ejemplo, el documento WO96/17951); un promotor *actA* (véase, por ejemplo, Shetron-Rama et ál. (2002) *Infect. Immun.* 70:1087-1096); un promotor *rpsM* (ver, por ejemplo, Valdivia y Falkow (1996). *Mol. Microbiol.* 22:367); un promotor tet (ver, por ejemplo, Hillen, W. y Wissmann, A. (1989) In Saenger, W. y Heinemann, U. (eds), *Topics in Molecular and Structural Biology, Protein—Nucleic Acid Interaction*. Macmillan, Londres, RU, Vol. 10, pp. 143-162); un promotor SP6 (ver, por ejemplo, Melton et ál. (1984) *Nad. Acids Res.* 12:7035); y similares. Promotores fuertes adecuados para su uso en procariotas tales como *Escherichia coli* incluyen, de modo no taxativo, Trc, Tac, T5, T7 y P_{Lambda}. Los ejemplos no taxativos de operadores para usar en células hospedadoras bacterianas incluyen un operador promotor de lactosa (la proteína

represora de LacI cambia la conformación cuando entra en contacto con lactosa, evitando de esta manera que la proteína represora de LacI se una al operador), operador promotor de triptófano (cuando forma complejo con triptófano, la proteína represora de TrpR tiene una conformación que se une al operador; en ausencia de triptófano, la proteína represora de TrpR tiene una conformación que no se une al operador), y un operador promotor de tac (véase, por ejemplo, deBoer et ál. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 80:21-25).

En algunas modalidades, por ejemplo, para la expresión en una célula de levadura, un promotor adecuado es un promotor constitutivo tal como un promotor ADH1, un promotor PGK1, un promotor ENO, un promotor PYK1 y similares; o un promotor regulable tal como un promotor GAL1, un promotor GAL 10, un promotor ADH2, un promotor PHO5, un promotor CUP1, un promotor GAL7, un promotor MET25, un promotor MET3, un promotor CYC1, un promotor HIS3, un promotor ADH1, un promotor PGK, un promotor GAPDH, un promotor ADC1, un promotor TRP1, un promotor URA3, un promotor LEU2, un promotor ENO, un promotor TP1, y AOX1 (por ejemplo, para su uso en *Pichia*).

Para la expresión en una célula eucariota, los promotores adecuados incluyen, de modo no taxativo, elementos potenciadores y promotores del gen de inmunoglobulina de cadena pesada y/o ligera; promotor temprano inmediato de citomegalovirus; promotor de timidina cinasa del herpes simple; promotores temprano y tardío de SV40; promotor presente en repeticiones terminales largas de retrovirus; promotor de la metalotioneína I de ratón; y varios promotores específicos de tejido conocidos en la técnica.

La selección del vector y promotor adecuado está dentro del nivel de un experto en la técnica.

El ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo de la presente puede estar presente en un vector de expresión y/o un vector de clonación. La presente descripción proporciona un vector recombinante, que comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo de la presente en un vector de clonación. La presente descripción también proporciona una molécula recombinante, que comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo de la presente enlazado de forma operativa a una o más secuencias

reguladoras adecuadas en un vector de expresión para asegurar la expresión del anticuerpo codificado. Donde un anticuerpo de la presente comprende dos polipéptidos separados, un ácido nucleico que comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican los dos polipéptidos se puede clonar en vectores iguales o separados para formar uno o más vectores recombinantes. Un vector de recombinante puede incluir un marcador seleccionable, un origen de replicación, y otras características que proporcionan la replicación y/o mantenimiento del vector recombinante.

Los expertos en la técnica conocen grandes cantidades de vectores y promotores adecuados; muchos se encuentran comercialmente disponibles para generar una molécula recombinante de la presente. Los siguientes vectores se proporcionan a modo de ejemplo. Bacterianos: pBs, phagescript, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (Stratagene, La Jolla, Calif., EUA); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, y pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Suecia). Eucariotas: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene) pSVK3, pBPV, pMSG y pSVL (Pharmacia).

Los vectores de expresión generalmente tienen sitios de restricción convenientes ubicados cerca de la secuencia promotora para proporcionar la inserción de secuencias de ácido nucleico que codifican proteínas heterólogas. Puede estar presente un marcador seleccionable que funciona en el hospedador de expresión.

Los vectores de expresión adecuados incluyen, de modo no taxativo, vectores virales. Los ejemplos de vectores virales incluyen, de forma no taxativa, vectores virales a base de: virus vaccinia; poliovirus; adenovirus (ver, por ejemplo, Li et ál. Invest Ophthalmol Vis Sci 35:2543 2549, 1994; Borrás et ál., Gene Ther 6:515 524, 1999; Li y Davidson, PNAS 92:7700 7704, 1995; Sakamoto et ál., Hum Gene Ther 5:1088 1097, 1999; WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191; WO 94/28938; WO 95/11984 and WO 95/00655); virus adeno-asociado (ver, por ejemplo, Ali et ál., Hum Gene Ther 9:81 86, 1998, Flannery et ál., PNAS 94:6916 6921, 1997; Bennett et ál., Invest Ophthalmol Vis Sci 38:2857 2863, 1997; Jomary et ál, Gene Ther 4:683 690, 1997, Rolling et ál., Hum Gene Ther 10:641 648, 1999; Ali et ál, Hum Mol Genet 5:591 594, 1996; Srivastava en WO 93/09239, Samulski et ál., J. Vir. (1989) 63:3822-3828; Mendelson et ál., Virol. (1988) 166:154-165; y Flotte et ál., PNAS (1993) 90:10613-10617); SV40; virus del herpes simple; un vector retroviral (por ejemplo, virus de leucemia murina, virus de la necrosis del bazo, y vectores

derivados de retrovirus tales como virus del sarcoma de Rous, virus del sarcoma de Harvey, virus de la leucosis aviar, virus de inmunodeficiencia humana (ver, por ejemplo, Miyoshi et ál., PNAS 94:10319 23, 1997; Takahashi et ál., J Virol 73:7812 7816, 1999), virus del sarcoma mieloproliferativo y virus de tumor mamario); y similares.

Como se mencionó anteriormente, un ácido nucleico de la presente comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción. En algunas modalidades, un ácido nucleico de la presente comprende una secuencia de nucleótidos que codifica CDR de cadena pesada y ligera de un anticuerpo de la presente, donde las secuencias que codifican CDR se espacian con secuencias de nucleótidos que codifican FR. En algunas modalidades, las secuencias de nucleótidos que codifican FR son secuencias de nucleótidos que codifican FR humanas.

Células hospedadoras

La presente descripción proporciona células hospedadoras asiladas, modificadas genéticamente (por ejemplo, células *in vitro*) que se modifican genéticamente con un ácido nucleico de la presente. La presente descripción proporciona células hospedadoras modificadas genéticamente aisladas (por ejemplo, células *in vitro*) que son modificadas genéticamente con uno o más vectores de expresión recombinantes de la presente (que comprenden un ácido nucleico que comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción). En algunas modalidades, una célula hospedadora modificada genéticamente aislada del sujeto puede producir un anticuerpo de la presente. Se hace referencia a tal célula como una célula recombinante o una célula modificada genéticamente o una célula hospedadora genéticamente modificada. Una célula recombinante comprende uno o más ácidos nucleicos recombinantes (por ejemplo, un vector de expresión recombinante) que comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican un anticuerpo de la presente.

Las células hospedadoras adecuadas incluyen células hospedadoras eucariotas, tales como una célula de mamífero, una célula de insecto, una célula de levadura; y células procariotas, tales como una célula bacteriana. La introducción de un ácido nucleico de la presente en la célula hospedadora puede realizarse, por ejemplo, mediante la precipitación de fosfato de calcio, transfección mediada por DEAE dextrano, transfección mediada por liposoma, electroporación u otro método

conocido.

Las células de mamífero adecuadas incluyen células primarias y líneas celulares inmortalizadas. Las líneas celulares de mamífero incluyen líneas celulares humanas, líneas celulares de primates no humanos, líneas celulares de roedores (por ejemplo, ratón, rata) y similares. Las líneas celulares de mamífero adecuadas incluyen, de modo no taxativo, células HeLa (por ejemplo, Colección americana de cultivos tipo (ATCC) n.º CCL-2), células CHO (por ejemplo, ATCC n.º CRL9618, CCL61, CRL9096), células 293 (por ejemplo, ATCC n.º CRL-1573), células Vero, células NIH 3T3 (por ejemplo, ATCC n.º CRL-1658), células Huh-7, células BHK (por ejemplo, ATCC n.º CCL10), células PC12 (ATCC n.º CRL1721), células COS, células COS-7 (ATCC n.º CRL1651), células RAT1, células L de ratón (ATCC n.º CCL1.3), células embrionarias de riñón humano (HEK) (ATCC n.º CRL1573), células HLHepG2 y similares. En algunos casos, las células son células HEK. En algunos casos, las células son células CHO, por ejemplo, células CHO-K1 (ATCC n.º CCL-61), células CHO-M, células CHO-DG44 (ATCC n.º PTA-3356), y similares. En algunas modalidades, la célula hospedadora es una célula COS. En algunas modalidades, la célula hospedadora es una célula 293. En algunas modalidades, la célula hospedadora es una célula CHO.

Las células de levadura adecuadas incluyen, de modo no taxativo, *Pichia pastoris*, *Pichia finlandica*, *Pichia trehalophila*, *Pichia koclamae*, *Pichia membranaefaciens*, *Pichia opuntiae*, *Pichia thermotolerans*, *Pichia salictaria*, *Pichia guercuum*, *Pichia pijperi*, *Pichia stiptis*, *Pichia methanolica*, *Pichia sp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces sp.*, *Hansenula polymorpha*, *Kluyveromyces sp.*, *Kluyveromyces lactis*, *Candida albicans*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Trichoderma reesei*, *Chrysosporium lucknowense*, *Fusarium sp.*, *Fusarium gramineum*, *Fusarium venenatum*, *Neurospora crassa*, *Chlamydomonas reinhardtii*, y similares. En algunas modalidades, la célula hospedadora es una *Saccharomyces*. En algunas modalidades, la célula hospedadora es una *Pichia*.

Las células procariotas adecuadas incluyen, de forma no taxativa, cualquier variedad de cepas de laboratorio de *Escherichia coli*, *Bacillus* (por ejemplo, *B. subtilis*), *Lactobacillus sp.*, y similares. Ver, por ejemplo, Carrier et ál. (1992) *J. Immunol.* 148:1176-1181; patente estadounidense n.º 6,447,784; y Sizemore et ál. (1995) *Science* 270:299-302. Típicamente, la cepa de laboratorio es una que no es

patogénica. En algunas modalidades la célula hospedadora es *Escherichia coli*. En algunas modalidades la célula hospedadora es *Bacillus subtilis*.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente descripción brinda composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, que comprenden un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción. En general, una composición farmacéutica, a la que también se hace referencia en la presente como formulación, comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo de la presente. Una "cantidad eficaz" significa una dosificación suficiente para producir un resultado deseado, por ejemplo, la reducción en un síntoma adverso asociado con una enfermedad o trastorno mediado por complemento, mejora de un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado por complemento, ralentización de la evolución de una enfermedad o trastorno mediado por complemento, etc. Generalmente, el resultado deseado es al menos una reducción en un síntoma de una enfermedad o trastorno mediada por complemento, en comparación con un control. En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente se formula y/o se modifica para permitir que el anticuerpo cruce la barrera hematoencefálica. En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente se administra en dicha manera de forma tal de evitar la barrera hematoencefálica. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se formula con un agente que facilita el cruce de la barrera hematoencefálica. En algunas modalidades, el anticuerpo de la presente se fusiona, directamente o a través de un enlazador, a un compuesto que promueve el cruzamiento de la barrera hematoencefálica.

Formulaciones

En un método de la presente descripción, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción puede administrarse al hospedador mediante el uso de cualquier medio conveniente capaz de tener como resultado el efecto terapéutico o efecto diagnóstico deseado. Por lo tanto, el anticuerpo anti-Bb puede incorporarse en una variedad de formulaciones para la administración terapéutica. Más particularmente, un anticuerpo de la presente se puede formular en composiciones farmacéuticas mediante la combinación con portadores farmacéuticamente aceptables apropiados, diluyentes farmacéuticamente aceptables, u otros excipientes farmacéuticamente aceptables y se puede formular en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores y aerosoles. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un anticuerpo de la

presente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En formas de dosificación farmacéuticas, un anticuerpo de la presente se puede administrar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, o también se pueden utilizar solos o en asociación adecuada, así como en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los siguientes métodos y excipientes sirven meramente de ejemplo y no son limitativos de ninguna manera.

Para preparaciones orales, se puede utilizar un anticuerpo de la presente solo o en combinación con aditivos adecuados para elaborar comprimidos, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes, tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa de sodio; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y, si se desea, con diluyentes, agentes amortiguadores, agentes humectantes, conservantes y agentes saborizantes.

Un anticuerpo de la presente se puede formular en preparaciones para inyección al disolver, suspender o emulsionar el anticuerpo en un solvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros aceites similares, propilenglicol, glicéridos de ácido alifático sintético, ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol y, si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. Los vehículos parenterales incluyen la solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, cloruro de sodio y dextrosa, Ringer lactado o aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen regeneradores de fluidos y nutrientes, regeneradores de electrolitos (tales como aquellos basados en la dextrosa de Ringer), y similares. Además, la composición farmacéutica de la presente descripción puede comprender agentes adicionales tales como dopamina o fármacos sicofarmacológicas, dependiendo del uso pretendido de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo de la presente se preparan al mezclar un anticuerpo de la presente que tenga el grado deseado de pureza con portadores, otros excipientes, estabilizadores, tensioactivos, amortiguadores y/o agentes de tonicidad opcionales fisiológicamente aceptables.

Los portadores, otros excipientes y/o estabilizadores aceptables no son tóxicos para los destinatarios en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen amortiguadores tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico, glutatión, cisteína, metionina y ácido cítrico; conservantes (tales como etanol, alcohol bencílico, fenol, m-cresol, p-clor-m-cresol, parabenos de metilo o propilo, cloruro de benzalconio, o combinaciones de estos); aminoácidos tales como arginina, glicina, ornitina, lisina, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, isoleucina, leucina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptófano, metionina, serina, prolina y combinaciones de estos; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos; polipéptidos de bajo peso molecular (menor que alrededor de 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero o gelatina; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como trehalosa, sacarosa, lactosa, glucosa, manosa, maltosa, galactosa, fructosa, sorbosa, rafinosa, glucosamina, N-metilglucosamina, galactosamina y ácido neuramínico; y/o tensioactivos no iónicos tales como Tween, Brij Pluronic, Triton-X o polietilenglicol (PEG).

La composición farmacéutica puede encontrarse en forma líquida, forma liofilizada o forma líquida reconstituida a partir de una forma liofilizada, en donde la preparación liofilizada se reconstituirá con una solución estéril antes de la administración. El procedimiento estándar para reconstituir una composición liofilizada es agregar nuevamente un volumen de agua pura (típicamente equivalente al volumen quitado durante la liofilización); sin embargo, las soluciones que comprenden agentes antibacterianos se pueden utilizar para la producción de composiciones farmacéuticas para administración parenteral; véase también Chen (1992) *Drug Dev Ind Pharm* 18, 1311-54.

Las concentraciones de anticuerpos de ejemplo en una composición farmacéutica de la presente pueden variar de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL o de alrededor de 50 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL, o de alrededor de 150 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL.

Una formulación acuosa del anticuerpo se puede preparar en una solución amortiguada con pH, por ejemplo, a un pH que varía desde alrededor de 4.0 a alrededor de 7.0, o desde alrededor de 5.0 a alrededor de 6.0, o alternativamente alrededor de 5.5. Ejemplos de amortiguadores que son adecuados para un pH dentro de este rango incluyen amortiguadores de fosfato, histidina, citrato, succinato, acetato y otros amortiguadores de ácidos orgánicos. La concentración de

amortiguador puede ser desde alrededor de 1 mM a alrededor de 100 mM o desde alrededor de 5 mM a alrededor de 50 mM, dependiendo, por ejemplo, del amortiguador y la tonicidad deseada de la formulación.

Se puede incluir un agente de tonicidad en la formulación de anticuerpo para modular la tonicidad de la formulación. Los agentes de tonicidad de ejemplo incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina y cualquier componente del grupo de aminoácidos, azúcares así como combinaciones de estos. En algunas modalidades, la formulación acuosa es isotónica, aunque las soluciones hipertónicas o hipotónicas pueden ser adecuadas. El término "isotónico" denota una solución que tiene la misma tonicidad que otra solución con la que se compara, tal como una solución de sal fisiológica o suero. Los agentes de tonicidad se pueden utilizar en una cantidad de alrededor de 5 mM a alrededor de 350 mM, por ejemplo, en una cantidad de 100 mM a 350 mM.

También se puede agregar un tensioactivo a la formulación de anticuerpo para reducir la agregación del anticuerpo formulado y/o minimizar la formación de partículas en la formulación y/o reducir la absorción. Los tensioactivos de ejemplo incluyen ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitan (Tween), éteres de polioxietilentalquilo (Brij), éteres de alquilfenilpolioxietileno (Triton-X), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (Poloxamer, Pluronic), y dodecilsulfato sódico (SDS).

Ejemplos de ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán adecuados son polisorbato 20, (vendido con el nombre comercial Tween 20™) y polisorbato 80 (vendido con el nombre comercial Tween 80™). Ejemplos de copolímeros de polietileno-polipropileno adecuados son aquellos vendidos con los nombres Pluronic® F68 o Poloxamer 188™. Ejemplos de éteres de polioxietilentalquilo adecuados son aquellos vendidos con el nombre comercial Brij™. Las concentraciones de ejemplo de tensioactivo pueden variar desde alrededor de 0.001 % hasta alrededor de 1 % p/v.

Un lioprotector también se puede agregar para proteger el ingrediente activo lábil (por ejemplo, una proteína) contra condiciones desestabilizantes durante el proceso de liofilización. Por ejemplo, lioprotectores conocidos incluyen azúcares (que incluyen glucosa y sacarosa); polioles (que incluyen manitol, sorbitol y glicerol); y aminoácidos (que incluyen alanina, glicina y ácido glutámico). Los lioprotectores se pueden incluir en una cantidad de alrededor de 10 mM a 500 mM.

En algunas modalidades, una formulación de la presente incluye un anticuerpo de la presente y uno o más de los agentes anteriormente identificados (por ejemplo, un tensioactivo, un amortiguador, un estabilizante, un agente de tonicidad) y está esencialmente libre de uno o más conservantes, tal como etanol, alcohol bencílico, fenol, m-cresol, p-clor-m-cresol, parabenos de metilo o propilo, cloruro de benzalconio y combinaciones de estos. En otras modalidades, un conservante está incluido en la formulación, por ejemplo, a concentraciones que varían de alrededor de 0.001 a alrededor de 2 % (p/v).

Por ejemplo, una formulación de la presente puede ser un líquido o formulación liofilizada adecuada para la administración parenteral, y puede comprender: alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL de un anticuerpo de la presente; alrededor de 0.001 % a alrededor de 1 % de al menos un tensioactivo; alrededor de 1 mM a alrededor de 100 mM de un amortiguador; opcionalmente alrededor de 10 mM a alrededor de 500 mM de un estabilizador; y alrededor de 5 mM a alrededor de 305 mM de un agente de tonicidad; y tiene un pH de alrededor de 4.0 a alrededor de 7.0.

A modo de ejemplo adicional, una formulación parenteral de la presente es un líquido o formulación liofilizado que comprende: alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 p/v al 0.04 %; L-histidina 20 mM; y 250 mM de sacarosa; y tiene un pH de 5.5.

A modo de otro ejemplo, una formulación parenteral de la presente comprende una formulación liofilizada que comprende: 1) 15 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 p/v al 0.04 %; L-histidina 20 mM; y 250 mM sacarosa; y tiene un pH de 5.5; o 2) 75 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 p/v al 0.04 %; L-histidina 20 mM; y sacarosa 250 mM; y tiene un pH de 5.5; o 3) 75 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 p/v al 0.02 %; L-histidina 20 mM; y sacarosa 250 mM; y tiene un pH de 5.5; o 4) 75 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 p/v al 0.04 %; L-histidina al 20 mM; y trehalosa 250 mM; y tiene un pH de 5.5; o 5) 75 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 p/v al 0.02 %; L-histidina 20 mM; y trehalosa 250 mM; y tiene un pH de 5.5.

A modo de ejemplo adicional, una formulación parenteral de la presente es una formulación líquida que comprende: 1) 7.5 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.02 % p/v; L-histidina 120 mM; y sacarosa 250 125 mM; y tiene un pH

de 5.5; o 2) 37.5 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.02 % p/v ; L-histidina 10 mM; y sacarosa 125 mM; y tiene un pH de 5.5; o 3) 37.5 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.01 % p/v; L-histidina 10 mM; y sacarosa 125 mM; y tiene un pH de 5.5; o 4) 37.5 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.02 % p/v; L-histidina 10 mM; trehalosa 125 mM; y tiene un pH de 5.5; o 5) 37.5 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.01 % p/v; L-histidina 10 mM; y trehalosa 125 mM; y tiene un pH de 5.5; o 6) 5 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.02 % p/v; L-histidina 20 mM; y trehalosa 250 mM; y tiene un pH de 5.5; o 7) 75 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.02 % p/v; L-histidina 20 mM; y manitol 250 mM; y tiene un pH de 5.5; o 8) 75 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.02 % p/v; L histidina 20 mM; y cloruro de sodio 140 mM; y tiene un pH de 5.5; o 9) 150 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.02 % p/v; L-histidina 20 mM; y trehalosa 250 mM; y tiene un pH de 5.5; o 10) 150 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.02 % p/v; L-histidina 20 mM; y manitol 250 mM; y tiene un pH de 5.5; o 11) 150 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.02 % p/v; L-histidina 20 mM; y cloruro de sodio 140 mM; y tiene un pH de 5.5; o 12) 10 mg/mL de un anticuerpo de la presente; Tween 20 al 0.01 % p/v; L-histidina 20 mM; y cloruro de sodio 40 mM; y tiene un pH de 5.5.

Un anticuerpo de la presente se puede utilizar en formulación en aerosol para ser administrada mediante inhalación. El anticuerpo de la presente se puede formular en propulsores presurizados aceptables, tales como, diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. Las formulaciones en aerosol tales como formulaciones nasales en spray incluyen soluciones acuosas purificadas u otras del agente activo con agentes conservantes y agentes isotónicos. Tales formulaciones se ajustan a un pH y estado isotónico compatible con las membranas mucosas nasales.

Adicionalmente, un anticuerpo de la presente pueden fabricarse en supositorios mediante la mezcla de una variedad de bases, tales como, bases emulsionantes o bases solubles en agua. Un anticuerpo de la presente puede administrarse de forma rectal mediante un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carbowax y polietilenglicol, que se funden a temperatura ambiente, pero que se solidifican a temperatura ambiente.

Las formas de dosificación unitarias para la administración oral, tal como jarabes, elixires y suspensiones pueden proporcionarse de manera que cada dosificación unitaria, por ejemplo, cucharadita, cucharada, comprimido o supositorio, contenga

una cantidad predeterminada de la composición. De manera similar, las formas de dosificación unitarias para inyección o administración intravenosa pueden comprender un anticuerpo de la presente en una composición como una solución en agua estéril, solución salina normal u otro portador farmacéuticamente aceptable.

La expresión “forma de dosificación unitaria”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animales, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción calculada como una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para un anticuerpo de la presente pueden depender del anticuerpo particular empleado y el efecto que se pretende alcanzar, y la farmacodinámica asociada a cada anticuerpo en el hospedador.

Otros modos de administración también encontrarán uso con un método de la presente descripción. Por ejemplo, un anticuerpo de la presente se puede formular en supositorios y, en algunos casos, composiciones en aerosol e intranasales. Para los supositorios, la composición del vehículo incluirá aglutinantes y portadores tradicionales tales como polialquilenglicoles, o triglicéridos. Tales supositorios se pueden formar de mezclas que contienen el ingrediente activo en el intervalo de alrededor de 0.5 % a alrededor de 10 % (p/p), por ejemplo, alrededor de 1 % a alrededor de 2 %.

Las formulaciones intranasales generalmente incluirán vehículos que no causan irritación a la mucosa nasal ni alteran de forma considerable la función ciliar. Se pueden emplear diluyentes tales como agua, solución salina acuosa u otras sustancias conocidas. Las formulaciones nasales también pueden contener conservantes tales como, de modo no taxativo, clorobutanol y cloruro de benzalconio. Un tensioactivo puede estar presente para mejorar la absorción del anticuerpo de la presente por la mucosa nasal.

Un anticuerpo de la presente se puede administrar como una formulación inyectable. Típicamente, las composiciones inyectables se preparan como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en vehículos líquidos antes de la inyección. La preparación también se puede emulsionar o el anticuerpo se puede encapsular en vehículos de

liposomas.

Los vehículos excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol o similares, y combinaciones de estos. Además, si se desea, el vehículo puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, o agentes amortiguadores del pH. Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos por los expertos en la técnica o serán evidentes para ellos. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 17.^a edición, 1985. La composición o formulación que se administrará contendrá, en cualquier caso, una cantidad de un anticuerpo de la presente adecuada para lograr el estado deseado en el sujeto en tratamiento.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, se encuentran fácilmente disponibles al público. Además, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes amortiguadores o de ajuste de pH, estabilizadores, agentes humectantes y similares, se encuentran fácilmente disponibles al público.

En algunos casos, un anticuerpo de la presente se formula en una formulación de liberación controlada. Las preparaciones de liberación sostenida se pueden preparar utilizando métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el anticuerpo, en el cual las matrices se encuentran en forma de elementos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, etilvinilacetato no degradable, hidrogeles, poliláctidos, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. La posible pérdida de actividad biológica y cambios posibles en inmunogenicidad de anticuerpos comprendidos en preparaciones de liberación sostenida se pueden prevenir mediante el uso de aditivos adecuados, el control del contenido de humedad y el desarrollo de composiciones de matriz polimérica específicas.

La liberación controlada dentro del alcance de la presente descripción se puede interpretar que significa cualquier cantidad de formas de dosificación de liberación extendida. Se puede considerar que los siguientes términos son sustancialmente

equivalentes a la liberación controlada, para los fines de la presente descripción: liberación continua, liberación controlada, liberación demorada, depósito, liberación extendida, liberación gradual, liberación inmediata, liberación a largo plazo, liberación programada, liberación prolongada, liberación proporcionada, liberación alargada, repositorio, retraso, liberación lenta, liberación espaciada, liberación sostenida, recubrimiento planificado, liberación gradual, acción demorada, acción extendida, acción en tiempo estratificado, de duración extendida, acción prolongada, acción repetida, efecto de enlentecimiento, acción sostenida y medicamentos de acción sostenida. Descripciones adicionales de estos términos se pueden encontrar en Lesczek Krowczynski, Extended-Release Dosage Forms, 1987 (CRC Press, Inc.). Las diversas tecnologías de liberación controlada cubren un espectro muy amplio de formas de dosificación de fármacos. Las tecnologías de liberación controlada incluyen, de modo no taxativo, sistemas físicos y sistemas químicos.

Los sistemas físicos incluyen, de modo no taxativo, sistemas de depósito con membranas de control de velocidad, tal como microencapsulación, macroencapsulación, y sistemas de membrana; sistemas de depósito sin membranas que controlan la velocidad, tal como fibras huecas, triacetato de celulosa ultra microporoso, y espumas y sustratos poliméricos porosos; sistemas monolíticos, que incluyen aquellos sistemas físicamente disueltos en matrices no porosas, poliméricas o elastoméricas (por ejemplo, no erosionables, erosionables, ingreso de agente medioambiental, y degradable), y materiales físicamente dispersos en matrices no porosas, poliméricas o elastoméricas (por ejemplo, no erosionables, erosionables, ingreso de agente medioambiental, y degradable); estructuras laminadas, que incluyen capas de depósito químicamente similares o diferentes a las capas de control externo; y otros métodos físicos, tal como bombas osmóticas, o adsorción sobre resinas de intercambio de iones.

Los sistemas químicos incluyen, de modo no taxativo, erosión química de matrices de polímeros (por ejemplo, erosión heterogénea u homogénea), o erosión biológica de una matriz de polímero (por ejemplo, heterogénea u homogénea). Se puede encontrar un análisis adicional de las categorías de sistemas para la liberación controlada en Agis F. Kydonieus, Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications, 1980 (CRC Press, Inc.).

Existe una cantidad de formulaciones de fármaco de liberación controlada que se desarrollan para la administración oral. Estos incluyen, de modo no taxativo, sistemas osmóticos de administración gastrointestinal de presión controlada;

sistemas de administración gastrointestinal de presión controlada hidrodinámica; sistemas de administración gastrointestinal de permeación controlada de membrana, que incluye dispositivos de administración gastrointestinal de permeación controlada de membrana microporosa; dispositivos de administración gastrointestinal de liberación controlada dirigida al intestino resistente al fluido gástrico; sistemas de administración gastrointestinal de difusión controlada de gel; y sistemas de administración gastrointestinal controlada por intercambio de iones, que incluyen fármacos catiónicos y aniónicos. Información adicional respecto a los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada se puede encontrar en Yie W. Chien, Novel Drug Delivery Systems, 1992 (Marcel Dekker, Inc.).

Dosificaciones

Un médico tratante u otro personal médico calificado puede determinar una dosificación adecuada en función de diversos factores clínicos. Tal como se conoce en la técnica médica, las dosificaciones para cualquier paciente dependen de muchos factores, incluido el tamaño del paciente, el área de superficie del cuerpo, la edad, el compuesto particular que se administrará, el sexo del paciente, el momento y la vía de administración, la salud general y otros fármacos que se administren simultáneamente. Se puede administrar un anticuerpo anti-Bb de la presente en cantidades entre 1 ng/kg de peso corporal y 20 mg/kg de peso corporal por dosis, por ejemplo entre 0.1 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo entre 0.5 mg/kg de peso corporal a 5 mg/kg de peso corporal; sin embargo, se prevén dosis por debajo o por encima de este intervalo de ejemplo, especialmente si se consideran los factores mencionados anteriormente. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se administra en cantidades de 20 mg/kg de peso corporal por dosis a 100 mg/kg; por ejemplo, en algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se administra en cantidades de 20 mg/kg a 25 mg/kg, de 25 mg/kg a 30 mg/kg, de 30 mg/kg a 35 mg/kg, de 35 mg/kg a 40 mg/kg, de 40 mg/kg a 45 mg/kg, de 45 mg/kg a 50 mg/kg, de 50 mg/kg a 55 mg/kg, de 55 mg/kg a 60 mg/kg, de 60 mg/kg a 65 mg/kg, de 65 mg/kg a 70 mg/kg, de 70 mg/kg a 75 mg/kg, de 75 mg/kg a 80 mg/kg, de 80 mg/kg a 85 mg/kg, de 85 mg/kg a 90 mg/kg, de 90 mg/kg a 95 mg/kg o de 95 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal por dosis. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se administra en una cantidad de 20 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal por dosis. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se administra en una cantidad de 40 mg/kg a 60 mg/kg de peso corporal por dosis. Si el régimen es una infusión continua, también puede encontrarse en el intervalo de 1 µg

a 10 mg por kilogramo de peso corporal por minuto. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se administra en cantidades que son independientes del peso. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se administra en una cantidad de 50 mg a 500 mg por dosis, o por dosis diaria total; por ejemplo, de 50 mg a 75 mg, de 75 mg a 100 mg, de 100 mg a 150 mg, de 150 mg a 200 mg, de 200 mg a 250 mg, de 250 mg a 300 mg, de 300 mg a 400 mg, o de 400 mg a 500 mg, por dosis, o por dosis diaria total.

En algunos casos, una dosis de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción se encuentra en el rango de 0.001 μ g a 1000 μ g; sin embargo, se prevén dosificaciones debajo o superiores a este intervalo de ejemplo, especialmente considerando los factores antemencionados. En algunos casos, la dosificación puede variar, por ejemplo, de alrededor de 0.0001 a 100 mg/kg, o de alrededor de 0.01 a 5 mg/kg (por ejemplo, 0.02 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.75 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, etc.) de peso corporal. Por ejemplo, las dosificaciones pueden ser de 1 mg/kg de peso corporal o 10 mg/kg de peso corporal o dentro del intervalo de 1-10 mg/kg, o al menos 1 mg/kg. Se pretende que las dosis intermedias dentro de los intervalos antes mencionados también se encuentren dentro del alcance de la invención.

Tales dosis se pueden administrar a los individuos diariamente, en días alternados, semanalmente o de acuerdo con cualquier otro cronograma determinado por análisis empírico. Cualquier tratamiento ejemplar comprende la administración en múltiples dosificaciones durante un período prolongado, por ejemplo, de al menos seis meses. Los regímenes de tratamiento ejemplares adicionales comprenden la administración una vez cada dos semanas o una vez al mes o una vez cada 3 a 6 meses. Los cronogramas de dosificación ejemplares incluyen 1-10 mg/kg o 15 mg/kg en días consecutivos, 30 mg/kg en días alternativos o 60 mg/kg semanalmente. En algunos métodos, dos o más anticuerpos monoclonales con diferentes especificidades de unión se administran de manera simultánea, en cuyo caso la dosificación de cada anticuerpo administrado se encuentra dentro de los intervalos indicados. El progreso se puede monitorear por evaluación periódica.

Los expertos observarán rápidamente que los niveles de dosis y programación de administración pueden variar en función del anticuerpo específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos secundarios. Los expertos en la técnica pueden determinar las dosificaciones preferidas y programaciones de administración para un compuesto dado mediante una variedad de medios.

Vías de administración

Un anticuerpo de la presente se administra a un individuo usando cualquier método y vía disponible adecuada para la administración de fármacos, incluso métodos *in vivo* y *ex vivo* así como vías de administración sistémicas y localizadas.

Las vías de administración convencionales y farmacéuticamente aceptables incluyen intranasal, intramuscular, intratraqueal, intratecal, intracraneal, subcutánea, intradérmica, tópica, intravenosa, intraperitoneal, intraarterial (por ejemplo, a través de la arteria carótida), administración en la columna o el cerebro, rectal, nasal, oral, y otras vías de administración enterales y parenterales. Las vías de administración se pueden combinar, si se desea, o ajustarse en función del anticuerpo y/o el efecto deseado. La composición del anticuerpo de la presente se puede administrar en una única dosis o en múltiples dosis. En algunos casos, una composición de anticuerpo de la presente se administra por vía oral. En algunos casos, se administra una composición de anticuerpo de la presente por una vía de inhalación. En algunos casos, una composición de anticuerpo de la presente se administra por vía intranasal. En algunos casos, una composición de anticuerpo de la presente se administra por vía local. En algunos casos, una composición de anticuerpo de la presente se administra por vía intracraneana. En algunos casos, una composición de anticuerpo de la presente se administra por vía intravenosa. En algunos casos, una composición de anticuerpo de la presente se administra por vía intratecal. En algunos casos, una composición de anticuerpo de la presente se administra por vía subcutánea. En algunos casos, una composición de anticuerpo de la presente se administra por vía intramuscular.

Un anticuerpo de la presente descripción se puede administrar a un hospedador usando cualquier método y vía convencional disponible adecuada para la administración de fármacos convencionales, que incluyen vías sistémicas y localizadas. En general, las vías de administración contempladas por la invención incluyen, pero no se limitan necesariamente a, vías enterales, parenterales o de inhalación.

Las vías de administración parenterales diferentes a la administración por inhalación incluyen, pero no se limitan necesariamente a, las vías tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, intratecal e intravenosa, es decir, cualquier vía de administración que no sea a través del canal alimentario. La administración parenteral se puede llevar a cabo para

efectuar la administración sistémica o local de un anticuerpo de la presente. Cuando se desea la administración sistémica, la administración implica típicamente la administración a la mucosa o tópica absorbida sistemáticamente o invasiva de preparaciones farmacéuticas.

También se le puede administrar un anticuerpo de la presente al sujeto mediante administración enteral. Las vías de administración enterales incluyen, pero no se limitan necesariamente a, administración oral o rectal (por ejemplo, mediante el uso de un supositorio).

Por tratamiento se entiende al menos una mejora de los síntomas asociados a la afección patológica que afecta al hospedador, donde "mejora" se utiliza en un sentido amplio para hacer referencia a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma, asociado a la afección patológica que se tratará, tal como un trastorno o enfermedad mediada por complemento. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones donde la afección patológica, o al menos los síntomas asociados a esta, se inhiben por completo, por ejemplo, se previene que se produzcan, o se detienen, por ejemplo, se terminan, de modo que el hospedador no siga padeciendo la afección patológica, o al menos de los síntomas que caracterizan la afección patológica.

En algunos casos, se administra un anticuerpo de la presente mediante inyección y/o administración, por ejemplo, en un sitio en una arteria cerebral o directamente en un tejido cerebral. Un anticuerpo de la presente también puede administrarse directamente a un sitio objetivo, por ejemplo, mediante administración biolística al sitio objetivo.

Se puede tratar una variedad de hospedadores (donde el término "hospedador" se utiliza de manera intercambiable en la presente con los términos "sujeto", "individuo" y "paciente") de acuerdo con los métodos de la presente. Generalmente tales hospedadores son "mamíferos" o "relacionado con mamíferos", donde dichos términos se utilizan generalmente para describir organismos que están dentro de la clase mammalia, incluyendo la orden de los carnívoros (por ejemplo, gatos), herbívoros (por ejemplo, ganado, caballos y ovejas), omnívoros (por ejemplo, perros, cabras y cerdos), rodentia (por ejemplo, ratones, cobayos y ratas) y primates (por ejemplo, seres humanos, chimpancés y monos). En algunos casos, el hospedador es un individuo que tiene un sistema de complemento, tal como un mamífero, pescado o invertebrado. En algunos casos, el hospedador es un mamífero, pez, o

animal de compañía invertebrado, animal de campo, animal de trabajo, animal de zoológico o animal de laboratorio que contiene el sistema de complemento. En algunos casos, el hospedador es humano.

La presente descripción proporciona un recipiente adecuado para contener una composición que comprende un anticuerpo anti-Bb de la presente para administración a un individuo. Por ejemplo, un anticuerpo de la presente se puede disponer dentro de un recipiente adecuado para contener una composición farmacéutica. El recipiente puede ser, por ejemplo, una botella (por ejemplo, con un dispositivo de cierre, tal como una tapa), un envase de burbujas (por ejemplo, que puede proporcionar el cierre de una o más dosis por envase), un vial, empaque flexible (por ejemplo, Mylar sellado o bolsas de plástico), una ampolla (para dosis unitarias en solución), un cuentagotas, una jeringa, película fina, un tubo y similares.

En algunos casos, un recipiente tal como un recipiente estéril, comprende una composición farmacéutica de la presente. En algunos casos, el recipiente es una botella o una jeringa. En algunos casos, el recipiente es una botella. En algunos casos, el recipiente es una jeringa.

Se proporcionan kits con dosis unitarias de un anticuerpo de la presente, por ejemplo, en dosis orales o inyectables. En tales kits, además de los recipientes que contienen las dosis unitarias habrá un inserto de paquete informacional que describe los beneficios del uso inherentes del anticuerpo al tratar la afección patológica de interés. Los compuestos preferidos y dosis unitarias son aquellas descritas anteriormente en la presente.

MÉTODOS PARA TRATAR UNA ENFERMEDAD O TRASTORNO MEDIADO POR EL COMPLEMENTO

La presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno mediado por complemento. Los métodos generalmente implican administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción a un individuo que lo necesita. En algunos casos, la administración de un anticuerpo anti-Bb de la presente modula la actividad de la AP en una célula, un tejido o un fluido de un individuo y trata la enfermedad o el trastorno mediado por el complemento.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para la inhibición de la actividad de la AP en una célula, tejido o fluido del individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con el nivel de actividad de la AP en la célula, tejido o fluido en ausencia de la administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, el anticuerpo anti-Bb inhibe la actividad de AP con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para la inhibición de la formación de MAC en una célula, tejido o fluido del individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con la cantidad de MAC formada en la célula, tejido o fluido en ausencia de la administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para la inhibición de la escisión de C3 mediada por C3b/Bb en una célula, tejido o fluido del individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con la escisión de C3 en la célula, tejido o fluido en ausencia de la administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la escisión mediada por C3b/Bb de C3 con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M, o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para inhibir la escisión mediada por C3b/Bb de C3 y, mediante lo cual, reducir la producción de un producto de escisión de C3. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para la inhibición de la escisión de C3

mediada por C3b/Bb, mediante lo cual se reduce la producción de un producto de escisión de C3 (por ejemplo, C3a y/o C3b), en una célula, tejido o fluido del individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con la producción del producto de escisión de C3 en la célula, tejido o fluido en ausencia de la administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para la inhibición de la lisis mediada por la AP del complemento de una célula en el individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con el grado de lisis de la célula en ausencia de la administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la lisis mediada por AP con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M, o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para la inhibición de la hemólisis mediada por la AP del complemento en una célula, tejido o fluido (por ejemplo, un fluido que contiene RBC) del individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con el grado de hemólisis en la célula, tejido o fluido en ausencia de la administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la hemólisis mediada por AP con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M, o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para inhibir la producción de anafilatoxina.

Por ejemplo, en algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para inhibir la producción de C3a y C5a en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o más del 95 %, en comparación con la cantidad de C3a y C5a producida en ausencia de la administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para la inhibición de la deposición mediada por la AP de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en una célula o tejido en el individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con la cantidad de deposición de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en la célula o tejido en la ausencia de administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la deposición mediada por la AP de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en una célula o tejido con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M, o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para la inhibición de la deposición de C3b mediada por AP en una célula o tejido en el individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con la cantidad de deposición de C3b en la célula o tejido en ausencia de la administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción de C3b mediada por la AP en una célula o tejido con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para la inhibición de la deposición mediada por la AP de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en RBC en el

individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con la cantidad de deposición de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en las RBC en el individuo en ausencia de administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción inhibe la deposición mediada por la AP de C3b, C3d u otro producto de escisión de C3 en RBC con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M, o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción es una cantidad que es eficaz para la inhibición de la deposición de C3b mediada por AP en RBC en el individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % en comparación con la cantidad de deposición de C3b en las RBC en el individuo en ausencia de la administración del anticuerpo anti-Bb o antes de la administración del anticuerpo anti-Bb. En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción de C3b mediada por la AP en RBC con un IC_{50} de 10^{-7} M a 10^{-9} M, por ejemplo, un IC_{50} de 10^{-7} M a 5×10^{-7} M, de 5×10^{-7} M a 10^{-8} M, de 10^{-8} M a 5×10^{-8} M o de 5×10^{-8} M a 10^{-9} M.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción, cuando se le administra una o más dosis a un individuo que lo necesita, reduce la cantidad de factor Bb en circulación en el individuo. Por ejemplo, en algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción, cuando se administra en una o más dosis a un individuo que lo necesita, reduce la cantidad de factor Bb en circulación en el individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % en comparación con la cantidad del factor Bb en circulación en el individuo en ausencia de administración del anticuerpo anti-Bb o en comparación con la cantidad de factor Bb en circulación en el individuo antes de la administración del anticuerpo anti-Bb.

En algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción, cuando se le administra una o más dosis a un individuo que lo necesita, reduce la cantidad del

factor Bb en plasma en el individuo. Por ejemplo, en algunos casos, un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción, cuando se administra en una o más dosis a un individuo que lo necesita, reduce la cantidad del factor Bb en plasma en el individuo en al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % en comparación con la cantidad del factor Bb en plasma en el individuo en ausencia de administración del anticuerpo anti-Bb o en comparación con la cantidad de factor Bb en plasma en el individuo antes de la administración del anticuerpo anti-Bb.

En algunos casos, un método de la presente descripción para tratar un individuo que tiene un trastorno o enfermedad mediada por complemento comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción de una composición farmacéutica que comprende: a) un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción; y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para administración a tal individuo. En algunos casos, el individuo es un mamífero. En algunos casos, el individuo es un ser humano. La administración puede ser mediante cualquier vía conocida por los expertos en la técnica, que incluyen aquellos descritos en la presente. En algunos casos, la administración es intravenosa. En algunos casos, la administración es intratecal. En algunos casos, la administración es intramuscular.

En algunos casos, la administración es subcutánea. En algunos casos, el anticuerpo es humanizado.

Las enfermedades y los trastornos mediados por el complemento que son adecuadas para el tratamiento con un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción incluyen enfermedades y trastornos relacionados con la vía alternativa del complemento.

Las enfermedades y los trastornos mediados por el complemento que son adecuados para el tratamiento con un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción incluyen, de forma no taxativa, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), síndrome hemolítico-urémico (HUS), coagulación intravascular diseminada (DIC), síndrome antifosfolipídico (APS), púrpura postransfusión y trombocitopenia aloinmunitaria neonatal (NAITP), lesión por isquemia/reperfusión y degeneración macular relacionada con la edad (ADM).

Las enfermedades y trastornos mediados por el complemento que son adecuados para el tratamiento con un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción incluyen, de forma no taxativa, asma, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), síndrome antifosfolipídico catastrófico (Síndrome de Asherson; o CAPS), enfermedad de depósitos densos (DDD), Glomerulonefritis C3 (C3GN), degeneración macular relacionada con la edad (AMD), AMD seca, AMD húmeda, epidermólisis bulosa adquirida, artritis reumatoide, glomerulonefritis proliferativa membranosa tipo II y hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH).

En algunos casos, una enfermedad o un trastorno mediado por el complemento se selecciona del grupo que consiste en lesión por isquemia-reperfusión, síndrome urémico hemolítico atípico, púrpura trombocitopénica trombótica, hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedad de depósitos densos, degeneración macular relacionada con la edad, pérdida fetal espontánea, vasculitis inmunitaria de Pauci, epidermólisis bulosa, pérdida fetal recurrente, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática, miastenia grave, enfermedad de aglutinina fría, dermatomiositis, enfermedad de Degos, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, psoriasis, perfigus, anemia hemolítica autoninmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Goodpasture, neuropatía motora multifocal, neuromielitis óptica, síndrome antifosfolipídico y síndrome antifosfolipídico catastrófico.

Los trastornos relacionados con la AP y los trastornos relacionados con la vía clásica (CP) incluyen, por ejemplo, lesión por isquemia-reperfusión, síndrome urémico hemolítico atípico, púrpura trombocitopénica trombótica, hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedad de depósitos densos, degeneración macular relacionada con la edad, pérdida fetal espontánea, vasculitis inmunitaria de Pauci, epidermólisis bulosa, pérdida fetal recurrente, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática, miastenia grave, enfermedad de aglutinina fría, dermatomiositis, enfermedad de Degos, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, psoriasis, perfigus, anemia hemolítica autoninmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Goodpasture, neuropatía motora multifocal, neuromielitis óptica, síndrome antifosfolipídico y síndrome antifosfolipídico catastrófico.

Los trastornos relacionados con el complemento también incluyen trastornos pulmonares relacionados con el complemento, tales como, de forma no taxativa, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), una enfermedad pulmonar intersticial, una deficiencia de antitripsina α -1,

enfisema, bronquiectasis, bronquiolitis obliterante, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar y trastornos vasculares del colágeno.

Las enfermedades y los trastornos mediados por el complemento que son adecuados para el tratamiento con un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción incluyen, de forma no taxativa, degeneración macular asociada con la edad, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anafilaxis, enfermedad argirofilia granulosa, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), asma, aterosclerosis, síndrome urémico hemolítico atípico, enfermedades autoinmunitarias, síndrome de Barraquer-Simons, enfermedad de Behçet, angiopatía amiloide de tipo británico, penfigoide ampolloso, enfermedad de Buerger, nefropatía C1q, cáncer, síndrome antifosfolípido catastrófico, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de aglutininas frías, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Crohn, vasculitis crioglobulinémica, demencia pugilística, demencia con cuerpos de Lewy (DLB, por sus siglas en inglés), ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, lupus eritematoso discoide, síndrome de Down, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, trastorno de pensamiento formal, demencia frontotemporal (FTD, por sus siglas en inglés), demencia frontotemporal con parkinsonismo asociado al cromosoma 17, degeneración lobar frontotemporal, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hallervorden-Spatz, síndrome hemolítico-urémico, angioedema hereditario, hipofosfastasis, síndrome de neumonía idiopática, enfermedades por complejos inmunitarios, miositis de cuerpo de inclusión, enfermedad infecciosa (por ejemplo, enfermedad causada por agentes bacterianos (por ejemplo, *Neisseria meningitidis* o *Streptococcus*), virales (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)) u otros agentes infecciosos), enfermedad inflamatoria, isquemia/lesión de reperfusión, deterioro cognitivo leve, púrpura trombocitopénica inmunológica (ITP), deficiencia del cofactor de molibdeno (MoCD) de tipo A, glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) I, glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN) II (enfermedad de depósito denso), nefritis membranosa, demencia multiinfarto, lupus (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico (SLE)), glomerulonefritis, enfermedad de Kawasaki, neuropatía de motor multifocal, esclerosis múltiple, atrofia de sistema múltiple, miastenia gravis, infarto al miocardio, distrofia miotónica, neuromielitis óptica, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad de la neurona motora no Guamaniana con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Parkinson con demencia, hemoglobinuria paroxística nocturna, pénfigo vulgar, enfermedad de Pick, parkinsonismo postencefalítico, polimiositis, angiopatía amiloide

cerebral por proteína priónica, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, sepsis, toxina Shiga que produce E coli (STEC)-HuS, atrofia muscular espinal, derrame, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia solo con ovillos, rechazo de trasplante, vasculitis (por ejemplo, vasculitis asociada con ANCA), granulomatosis de Wegner, enfermedad de células falciformes, crioglobulinemia, crioglobulinemia mezclada, crioglobulinemia mezclada esencial, crioglobulinemia mezclada de tipo II, crioglobulinemia mezclada de tipo III, nefritis, lupus nefritis, penfigoide ampolloso, *Epidermolysis bullosa acquisita*, reacción hemolítica demorada a una transfusión y refractariedad de plaquetas.

Terapia de combinación

Puede administrarse un anticuerpo anti-Bb de la presente descripción a un individuo que lo necesita solo (por ejemplo, como una monoterapia); o en una terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

"En combinación con", como se utiliza en la presente, hace referencia a los usos donde, por ejemplo, el primer compuesto se administra durante la totalidad del curso de la administración del segundo compuesto; donde el primer compuesto se administra durante un período de tiempo que se superpone con la administración del segundo compuesto, por ejemplo, cuando comienza la administración del primer compuesto antes de la administración del segundo compuesto y la administración del primer compuesto finaliza antes de que finalice la administración del segundo compuesto; cuando la administración del segundo compuesto comienza antes de la administración del primer compuesto y la administración del segundo compuesto finaliza antes de que finalice la administración del primer compuesto; cuando la administración del primer compuesto comienza antes de que la administración del segundo compuesto comience y la administración del segundo compuesto finaliza antes de que finalice la administración del primer compuesto; cuando la administración del segundo compuesto comienza antes de que finalice la administración del primer compuesto y la administración del primer compuesto finaliza antes de que finalice la administración del segundo compuesto. Como tal, "en combinación" también puede hacer referencia al régimen que implica la administración de dos o más compuestos. "En combinación con", como se utiliza en la presente también hace referencia a la administración de dos o más compuestos que pueden administrarse en la misma formulación o en diferentes formulaciones, mediante las mismas vías o diferentes vías, y en el mismo tipo de forma de dosificación o en tipos diferentes.

Individuos a ser tratados

Los individuos adecuados para el tratamiento con un anticuerpo anti-Bb de la presente incluyen individuos que fueron diagnosticados con una enfermedad o trastorno mediado por el complemento; individuos con un riesgo mayor que la población general de desarrollar una enfermedad o trastorno mediado por el complemento (por ejemplo, individuos que tienen una predisposición genética a desarrollar una enfermedad o trastorno mediado por el complemento); individuos con enfermedad de Parkinson con demencia (PDD); individuos con enfermedad de Alzheimer; individuos con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH); individuos con púrpura trombocitopénica idiopática (ITP); individuos con púrpura trombocitopénica trombótica (TTP); individuos con síndrome hemolítico-urémico (HUS); individuos con coagulación intravascular diseminada (DIC); individuos con síndrome antifosfolipídico (APS); individuos con púrpura postransfusión; individuos con trombocitopenia aloinmunitaria neonatal (NAITP); individuos con lesión por isquemia/reperfusión; e individuos con degeneración macular relacionada con la edad (ADM). Se incluyen también individuos que tienen cualquiera de las enfermedades o trastornos mediados por el complemento mencionados anteriormente.

En algunos casos, el individuo es un humano adulto. En algunos casos, el humano adulto tiene 20 años o más, 30 años de edad o más; 40 años de edad o más, 50 años de edad o más; 60 años de edad o más, 70 años de edad o más u 80 años de edad o más. Por ejemplo, el adulto humano puede tener de 20 años de edad a 30 años de edad, de 30 años de edad a 40 años de edad, 40 años de edad a 50 años de edad, de 50 años de edad a 60 años de edad, de 60 años de edad a 70 años de edad o más de 70 años de edad. En algunos casos, el individuo es un niño humano. En algunos casos, el niño humano tiene menos de 20 años de edad, menos de 10 años de edad o menos de 5 años de edad.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proponen a efectos de brindarle a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo crear y usar la presente invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran que es la invención ni se pretende que representen que los experimentos a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se ha intentado asegurar la exactitud de los números que se utilizan (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero deben tenerse en cuenta un margen de error y desvío

experimental. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura se indica en grados Celsius y la presión es atmosférica o similar. Se pueden utilizar abreviaturas estándar, por ejemplo, bp, par/es de base/s; kb, kilobase/s; pl, picolitro/s; s o seg, segundo/s; min, minuto/s; h o hr, hora/s; aa, aminoácido/s; kb, kilobase/s; bp, par/es de base/s; nt, nucleótido/s; i.m., intramuscular o intramuscularmente; i.p., intraperitoneal o intraperitonealmente; s.c, subcutánea o subcutáneamente; y similares.

Ejemplo 1 Producción de anticuerpos monoclonales anti-factor Bb

Se produjeron anticuerpos monoclonales anti-factor Bb ("mAb factor Bb") M4, M10, M12, M17, M18, y M20 de la siguiente manera: La inmunización de ratones NZBW con proteína factor Bb humana purificada generó una biblioteca de hibridomas que se analizó para determinar la unión al objetivo mediante el uso de técnicas conocidas por los expertos en la técnica (Antibody Solutions; ver, por ejemplo, Galfre et ál., *Methods in Enzymology* 73:346 (1981)). Se utilizó citometría de flujo para generar clones de células simples y se analizaron los sobrenadantes de estos clones individuales para determinar la unión preferencial al factor Bb con respecto al Factor B de cadena completa mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) directo, tal como el que se describe, por ejemplo, en Nix et ál., in *Immunoassays, A Practical Approach*, editor J.P. Gosling, pp. 239-261, Oxford University Press (2000). Se seleccionaron veinte clones que mostraron diversos grados de unión específica al factor Bb sobre el factor B. Estos clones se expandieron en cultivo y se purificaron los anticuerpos monoclonales a partir de los sobrenadantes de hibridoma. Los mAb purificados se analizaron adicionalmente para determinar la inhibición de la actividad de la vía alternativa (AP) mediante el uso del kit Complement System Alternative Pathway WIESLAB (Euro Diagnostica, Sweden). A partir de estos resultados se eligieron 6 clones para un análisis adicional.

Ejemplo 2: Unión de mAb anti-factor Bb al factor Bb humano

Los valores relativos de EC_{50} para los mAb factor Bb se determinaron mediante ELISA. Se recubrió una placa de ELISA de alta unión con Factor Bb humano purificado sin etiquetar (Complement Technologies; 1 μ g/mL) y se incubaron con cantidades en aumento de mAb purificados (diluciones en serie de 3 veces que

comienzan en 10 $\mu\text{g/mL}$). Se utilizó un anticuerpo secundario antirrátón de cabra conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) para la detección y se hizo reaccionar con una solución de sustrato para Ultra TMB-ELISA de 1 etapa de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (Thermo Scientific). Las reacciones se detuvieron con un volumen igual de ácido sulfúrico 1N; y se midió la absorbancia en $\text{OD}_{450\text{nm}}$. Los datos se muestran en la **FIGURA 1**. El EC_{50} para cada monoclonal se calculó mediante un software PRISM; los valores de EC_{50} se enumeran en la **Figura 2**. Todos los mAb mostraron una afinidad satisfactoria, la mayoría tienen un EC_{50} en el intervalo subnanomolar.

Figura 1. Unión de mAb anti-factor Bb purificado al factor Bb humano.

Figura 2. Afinidad de unión de mAb anti-factor Bb al factor Bb humano.

Ejemplo 3: Especificidad de los mAb anti-factor Bb para el factor Bb activado

Se determinó la unión preferencial de los anticuerpos factor Bb al factor B activado con respecto al zimógeno del Factor B de longitud completa en un formato de ELISA de captura de antígenos optimizado para evaluar la unión a proteínas solubles objetivo. Se unió 1 $\mu\text{g/mL}$ a las placas recubiertas con IgG antirrátón de cabra (Pierce; Thermo Scientific), seguido de la incubación con un factor Bb o factor B biotinilado 1 $\mu\text{g/mL}$ (Complement Technologies). Se detectaron las proteínas factor Bb/B unidas con estreptavidina-HRP y se hicieron reaccionar con una solución de sustrato de TMB para Ultra TMB-ELISA de 1 etapa (Thermo Scientific). Las reacciones se detuvieron con un volumen igual de ácido sulfúrico 1N; y se midió la absorbancia en $\text{OD}_{450\text{nm}}$. Se calculó la relación de absorbancia de unión mediante el Factor Bb con respecto al Factor B (relación fBb/B) y los resultados se muestran en **Figura 3**. El M17 mostró una especificidad virtualmente completa para el factor Bb, sin unión detectable al factor B en este ensayo. El M10 y M18 mostraron preferencias similares en este ensayo (relación fBb/B 5.5 y 8.4, respectivamente), mientras que M4, M12 y M20 no mostraron preferencia (relaciones fBb/B >1).

Se evaluó la unión de mAb factor Bb al factor B de longitud completa en solución mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). Para SEC, se incubaron 100 $\mu\text{g/mL}$ del Factor B con un exceso molar de hasta 3 veces de mAb purificados.

Luego de la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente (TA), las muestras se

cargaron en una columna de filtración de gel TSKgel G3000SWxl. La presencia de un nuevo pico de peso molecular superior en el cromatograma y la reducción de los picos de factor B libre y anticuerpo libre indicaron la formación de un complejo antígeno:anticuerpo. Los resultados de SEC se correlacionan con la especificidad de unión determinada en el ELISA de captura de antígenos (**Figura 4**). El M10, M17 y M18, que mostraron especificidad para el factor Bb mediante ELISA, tampoco se unieron al factor B de longitud completa en SEC; el M4, M12 y M20 no mostraron una especificidad de unión mediante ELISA y, de forma similar, todos se unieron al factor B de longitud completa en SEC.

Figura 3. Unión de mAb anti-factor Bb purificado al Factor B y al Factor Bb.

Figura 4. Especificidad de unión de los mAb anti-factor Bb al factor B con respecto al factor B determinado por ELISA (Figura 3) en comparación con los resultados obtenidos mediante la cromatografía de exclusión por tamaño (SEC).

Ejemplo 4: Unión de mAb anti-factor B a proteínas de mono cynomolgus

Se analizaron los mAb Factor Bb para determinar su capacidad de unión al Factor B o Factor Bb de mono cynomolgus mediante ELISA. Se recubrieron placas para ELISA con 5 µg/mL de cada proteína purificada (Innovative Research; purificada en laboratorio), se incubaron con mAb de factor B purificados (diluciones seriales de 3 veces comenzando en 10 µg/mL) y se detectó el anticuerpo unido como en el Ejemplo 2. Los valores de EC_{50} para el Factor Bb con respecto al Factor B se calcularon mediante el software Prism y se muestran en la **Figura 5**.

Figura 5. Unión de mAb anti-factor Bb purificados al Factor B o Factor Bb de mono cynomolgus

Ejemplo 5: Inhibición de la vía alternativa (AP) del complemento mediante mAb anti-factor Bb

La inhibición de la actividad de la AP del complemento mediante los mAb factor Bb se midió con el uso de un kit Complement System Alternative Pathway WIESLAB®.

Este es un ensayo a base de placas que utiliza lipopolisacáridos (LPS) para activar, de forma específica, la vía alternativa, y la lectura es deposición del complejo de

ataque a la membrana (MAC) terminal en el tiempo. Se incubó 11 % de suero humano normal (Complement Technologies) con diluciones en serie de 2 veces o mAb o controles de isotipo de ratón comenzando en 200 µg/mL. Se determinó $V_{\text{máx}}$ para cada concentración y los resultados se muestran en la **Figura 6**. Todos los anticuerpos anti-factor Bb monoclonales fueron capaces de inhibir la deposición de MAC mediada por AP, con $M4/M12 > M20 > M10/M18 > M17$.

Se determinó la inhibición de la hemólisis mediada por la vía AP y la deposición de C3b mediante los mAb factor Bb con el uso de suero humano y eritrocitos de conejo en amortiguador que contiene EGTA para inhibir la vía clásica. Se incubaron los mAb anti-factor Bb o los controles de isotipo de ratón (diluciones de 2 veces comenzando en 100 µg/mL) con suero humano al 10 % y glóbulos rojos de conejo (RBC) a 37 °C durante una hora. La cantidad de lisis se determinó mediante la medición del $A_{540\text{nm}}$ del sobrenadante y retirando la absorbancia de fondo en pocillos de control que contienen ácido etilen diamina triacético (EDTA). Los resultados se muestran en la **FIGURA 7**. Todos los mAb factor Bb fueron capaces de inhibir la hemólisis mediada por AP con $M4/M12 > M20 > M10/M18 > M17$.

Para el ensayo de deposición del producto de escisión de C3 en glóbulos rojos (RBC), se tiñeron sedimentos celulares con un anticuerpo anti-C3b (6C9; Thermo Scientific), se detectaron las células positivas con Alexa-647 antirratón de cabra (Thermo Scientific) y se analizaron mediante citometría de flujo. Los resultados se muestran en la **FIGURA 8**. Todos los mAb factor Bb fueron capaces de inhibir la deposición de C3 en RBC, con $M4/M12 > M20 > M10/M18 > M17$.

Los valores IC_{50} para la inhibición de la actividad de AP mediante los mAb factor Bb en todos los tres ensayos se calcularon mediante el uso del software Prism y se muestran en **Figura 9**. Los valores IC_{50} generados en el ensayo Wieslab fueron consistentemente superiores que en el ensayo de hemólisis/deposición de C3b, tal vez debido a la variación en las concentraciones de suero utilizadas en cada ensayo o en las diferencias de medición de criterios de valoración. En particular, el M17 específico del factor Bb no fue muy eficaz en el ensayo de Wieslab en comparación con el ensayo de hemólisis (diferencia de 17.7 veces en IC_{50} ; otros mAb mostraron diferencias de 4.4 a 5.9 veces en IC_{50} entre los dos ensayos). Sin embargo, todos los ensayos establecieron la misma eficacia relativa entre los mAb anti-factor Bb, que estuvieron inversamente relacionados con su especificidad para el factor Bb.

Figura 6. Inhibición de la actividad de AP mediante mAb anti-factor Bb.

Figura 7. Inhibición de la hemólisis mediada por la vía AP mediante los mAb anti-factor Bb.

Figura 8. Inhibición de la deposición de C3b mediada por la vía AP mediante los mAb anti-Factor Bb

Figura 9. Comparación de los efectos de los mAb Factor Bb en la actividad de AP mediante el uso de tres ensayos diferentes. Los ajustes de curva no lineales e IC_{50} se calcularon mediante el software Prism.

Ejemplo 5: Inhibición de la AP de mono cynomolgus mediante mAb anti-factor Bb

La inhibición de la actividad de la vía alternativa (AP) del complemento mediante el mAb M10 anti-factor Bb se midió mediante el uso del kit Complement System Alternative Pathway WIESLAB®. Se incubó suero humano normal o de mono cynomolgus ("cyno") (Innovative Research; 5.5 %) con diluciones seriales de 2 veces de M10 o controles de isotipo de ratón que comienzan en 100 µg/mL. Se determinó $V_{m\acute{a}x}$ para cada concentración y los resultados se muestran en la **Figura 10**. El IC_{50} para M10 en este experimento fue de $9.79E-8$ y $3.67E-7$ M para el suero humano y de cyno, respectivamente.

La inhibición de la vía de AP mediada por hemólisis mediante mAb anti-Factor Bb se midió con el uso de suero de cynomolgus y eritrocitos de conejo en un amortiguador con EGTA para inhibir la vía clásica. Se incubaron los mAb anti-factor Bb o los controles de isotipo de ratón (diluciones de 2 veces comenzando en 100 µg/mL) con suero de mono de cynomolgus al 5 % y RBC de conejo a 37 °C durante una hora. La cantidad de lisis se determinó mediante la medición del A_{540nm} del sobrenadante y retirando la absorbancia de fondo en pocillos de control que contienen EDTA. Los resultados se muestran en la **FIGURA 11**. El M17 no inhibe hemólisis mediada por suero de cyno de los glóbulos rojos de conejo. Los valores de IC_{50} para el suero de cyno fueron de la siguiente manera: $2.497E-8$ (M4), $2.202E-7$ (M10), $2.824E-8$ (M12), $2.319E-7$ (M18) y $7.524E-7$ M (M20).

Figura 10. Inhibición de la actividad de AP de Wieslab en suero humano y de mono mediante mAb anti-Factor Bb.

Figura 11. Inhibición de la vía de AP de cyno mediada por hemólisis de RBC de

conejo mediante mAb anti-factor Bb.

Ejemplo 6: Secuenciación de mAb anti-factor Bb

La secuenciación con aminoácidos de las regiones VH y VL de los mAb factor Bb se llevó a cabo mediante el uso de técnicas conocidas por los expertos en la técnica (LakePharma). Específicamente, se prepararon sedimentos celulares a partir de líneas celulares de hibridoma y se extrajo el ARN. Las regiones V se amplificaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) con el uso de grupos de cebadores degenerados para las secuencias de señal de anticuerpos murinos junto con cebadores de región constante para IgMVH, IgGVH, IgkVL y IgλVL. Los productos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) obtenidos de cada una de las amplificaciones exitosas se purificaron y clonaron en un sistema de vector de clonación "TA" a partir del cual se obtuvieron las secuencias. Las secuencias de aminoácidos deducidas de las regiones de VH y VL, así como también las CDR, de los mAb factor Bb se proporcionan en **Figura 12A-12F**. La VL y VH de M10 y M18 son idénticas en secuencia y la VH y VL de M4 y M12 son idénticas en secuencia.

Ejemplo 7: Caracterización adicional de mAb anti-Bb

Inhibición de la hemólisis mediada por la vía AP mediante anticuerpos de Factor Bb en RBC humanos tratados previamente con anticuerpos CD55/CD59 (Figura 14)

Los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) padecen de una lisis mediada por el complemento de sus glóbulos rojos (RBC) debido a una falta de reguladores del complemento (CD55 y CD59) en la superficie celular. El tratamiento con anticuerpos neutralizantes con respecto a CD55 y CD59 transforma a los RBC saludables en susceptibles a la lisis mediada por el complemento.

Los eritrocitos humanos normales tratados previamente con anticuerpos anti-CD55 y CD59 fueron incubados con suero humano normal al 20 % con diversas concentraciones de anticuerpos de Factor Bb M4, M10, M17 y M20, así como también IgG2a de ratón (control de isotipo). El amortiguador de reacción contiene EGTA 10 mM Mg para bloquear las vías del complemento clásica y de lectina. Luego de 120 minutos a 37 °C, las células se centrifugaron. La cantidad de lisis se determinó mediante la medición del A_{540nm} del sobrenadante y retirando la

absorbancia de fondo en pocillos de control que contienen EDTA. Los resultados se muestran en la Figura 14. La inhibición total de la hemólisis se obtuvo solamente con el anticuerpo M10.

Producción de anticuerpos quiméricos anti-Factor Bb

Mediante el uso de las secuencias de ADN del ejemplo 6, se sintetizaron los dominios para los clones de hibridoma M4 y M10 (ADN 2.0) junto con la secuencias flanqueantes adicionales necesarias para la clonación. Los dominios variables se clonaron en vectores de expresión que generaron un anticuerpo quimérico compuesto de regiones variables de ratón y regiones constantes/Fc de IgG4 humana. Las construcciones se transfectaron en células HEK293 y se purificaron a partir de sobrenadantes de cultivo mediante el uso de Protein A Sepharose. El anticuerpo quimérico que contiene la región variable de M10 se designa como "M10 quimérico". El anticuerpo quimérico que contiene la región variable de M4 se designa como "M4 quimérico".

Inhibición de la vía alternativa (AP) del complemento por anticuerpos quiméricos Factor Bb (Figura 15)

La inhibición de la actividad de AP del complemento mediante anticuerpos quiméricos Factor Bb M10 y M4 se midió mediante el uso del kit Complement System Alternative Pathway WIESLAB®. Se incubó 11 % de suero humano normal (NHS; Complement Technologies) con una dilución en serie de 2 veces de los anticuerpos quiméricos o sus anticuerpos de ratón monoclonales originales, comenzando en 300 µg/ml. En el final del ensayo, se midió el A_{405} . Los datos se ilustran en la Figura 15. El A_{405} fue proporcional a la cantidad de complejo de ataque a la membrana (MAC) de extremo depositada en la placa. Se graficó el A_{405} con respecto a la concentración del anticuerpo. Se descubrió que los anticuerpos quiméricos tienen potencias similares en el ensayo de vía alternativa Wieslab cuando se comparan con sus anticuerpos de ratón monoclonales originales correspondientes.

Inhibición de la hemólisis mediada por la vía AP por el anticuerpo quimérico del factor Bb en RBC de un paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) (Figura 16)

Se incubaron los eritrocitos de paciente con PNH con 20 % de suero humano O + con diversas concentraciones de M10 quimérico (M10 quimérico de humano/de

ratón), anticuerpo C5 anti-humano o IgG4 humano (control de isotipo). El amortiguador de reacción contiene EGTA 10 mM Mg para bloquear las vías del complemento clásica y de lectina. Luego de 180 minutos a 37 °C, las células se centrifugaron. La cantidad de lisis se determinó mediante la medición del A_{540nm} del sobrenadante y retirando la absorbancia de fondo en pocillos de control que contienen EDTA. Los resultados se muestran en la Figura 16. La inhibición total de la hemólisis se obtuvo solamente con el anticuerpo M10 quimérico.

Farmacocinéticas de anticuerpos quiméricos de Factor Bb en monos cynomolgus (Figura 17)

Para determinar las propiedades farmacocinéticas de los anticuerpos Factor Bb en monos cynomolgus, se inyectaron M10 quimérico y M4 quimérico de forma intravenosa en 3 monos a 30 mg/kg. En diversos momentos luego de la inyección, se tomaron muestras de plasma para el análisis. Se capturaron el M10 quimérico o M4 quimérico libre en muestras de plasma diluido con la proteína Factor Bb (fBb) en una placa de microtitulación para inmunensayo de enzimas de alta unión (EIA, por sus siglas en inglés). Se detectó el anticuerpo capturado con un anticuerpo secundario de IgG antihumano de cabra conjugado con una enzima de peroxidasa de rábano picante (HRP). Las placas de microtitulación fueron lavadas para eliminar cualquier reactivo no unido y se hizo reaccionar un sustrato de tetrametilbenzidina (TMB) con el HRP inmovilizado para proporcionar un producto cromogénico. La absorbancia de este producto cromogénico en la longitud de onda de 450 nm fue directamente proporcional a la concentración de M10 quimérico o M4 quimérico en la muestra. Los datos del ELISA se analizaron mediante el uso de una función de gráfica XY y una función de regresión lineal logística de 4 parámetros (4PL) en el software GraphPad Prism para determinar la cantidad de M10 quimérico o M4 quimérico presente en cada punto temporal luego de la dosificación. Los datos se ilustran en la Figura 17.

Farmacodinámicas de los anticuerpos quiméricos Factor Bb en monos cynomolgus (Figura. 18 y Figura 19)

Para determinar las propiedades farmacodinámicas de los anticuerpos Factor Bb en monos cynomolgus, se inyectaron M10 quimérico y M4 quimérico de forma intravenosa en 3 monos a 30 mg/kg. En diversos momentos luego de la inyección, se tomaron las muestras de suero para el análisis. Se determinaron las actividades de la vía alternativa del complemento (CAP) y la vía clásica (CCP) de las muestras de suero mediante el uso de los kits Complement System Alternative Pathway and

Classical Pathway WIESLAB®, respectivamente, seguido de las instrucciones sugeridas por el fabricante. Las concentraciones de suero de 5.5 % y 0.99 % se utilizaron en los ensayos de la vía alternativa y clásica, respectivamente. Las gráficas proporcionadas en la Figura 18 y la Figura 19 se normalizan con respecto a la actividad del suero antes de la inyección de anticuerpos. Como se muestra en la Figura 18, M10 quimérico inhibe la actividad de CAP, pero no la actividad de CCP. Como se muestra en la Figura 19, M4 quimérico inhibe la actividad de CAP e inhibe la actividad de CCP en menor medida que la inhibición de la actividad de CAP.

M4 quimérico induce la degradación de C3 en suero humano *in vitro* (Figura 20)

Se agregó M4 quimérico a suero humano normal a una concentración de 0.1 mg/ml y se incubó a 37 °C. En diversos puntos temporales, se tomó una muestra para el análisis de transferencia Western con un anticuerpo policlonal C3 antihumano de conejo. Como control negativo, se agregó un amortiguador al suero. Como control positivo, se agregó factor de veneno de cobra (CVF, por sus siglas en inglés), una proteína conocida por inducir la degradación de C3, al suero humano normal. Como se muestra en la Figura 20, similar al factor de veneno de cobra, el M4 quimérico indujo la degradación de C3 en una forma dependiente del tiempo.

M4 quimérico induce la degradación de C3 en monos cynomolgus *in vivo* (Figura 21)

Se analizaron muestras de suero de mono cynomolgus a partir de 30 mg/kg de inyección de M10 quimérico y M4 quimérico para determinar los niveles de C3 mediante un ELISA sándwich. Brevemente, se recubren placas de ELISA de alta unión con un anticuerpo C3 anti-humano de cabra purificado. Luego del bloqueo, las placas se incubaron con muestras de plasma tomadas de diversos puntos temporales luego de la inyección del M10 quimérico y M4 quimérico en monos.

Luego de lavar, las placas se incubaron con anticuerpo C3a anti-humano de conejo biotinilado. Luego de un lavado adicional, las placas se incubaron con estreptavidina-peroxidasa de rábano picante (HRP). Las placas de microtitulación fueron lavadas para eliminar cualquier reactivo no unido y se hizo reaccionar un sustrato de tetrametilbenzidina (TMB) con el HRP inmovilizado para proporcionar un producto cromogénico. La absorbancia de este producto cromogénico en la longitud de onda de 450 nm es directamente proporcional a la concentración de C3 en la muestra. Como se muestra en la Figura 21 (panel superior), no se observaron cambios en los niveles de C3 luego de la inyección de M10 quimérico. Como se

muestra en la Figura 21 (panel inferior), se observó una pérdida rápida de C3 luego de la inyección de M4 quimérico.

El anticuerpo factor B/Bb M4 bloquea la actividad del factor de aceleración de decaimiento (DAF) del Factor H (Figura 22)

Mediante el uso del Sistema Octet (Pall ForteBio), se examinó el efecto del anticuerpo M4 factor B/Bb en la velocidad de disociación de la convertasa C3 por el Factor H (FH). Brevemente, se preparó la properdina biotinilada y se unió a las sondas Octet recubiertas con estreptavidina. Luego, las sondas de properdina unida se incubaron en convertasa C3 con una solución que fue preparada mediante la mezcla de C3b, Factor B (FB) y Factor D (FD). A medida que la convertasa C3 une la sonda de properdina, se mide la asociación. Luego la sonda se transfirió a una solución que contiene solamente amortiguador para medir la disociación de la convertasa C3 de la sonda unida a properdina. Como se muestra en la Figura 22, cuando se agregó el Factor H durante la etapa de disociación, pudo medirse la disociación rápida de la convertasa C3 de la sonda de properdina (superior derecha). Como se muestra en la Figura 22, cuando se preparó la convertasa C3 en presencia de M4, la disociación rápida de la convertasa C3 mediante el Factor H no fue observada.

El anticuerpo factor B/Bb M4 no bloquea la actividad de DAF de CD55 (Figura 23)

Mediante el uso del Sistema Octet (Pall ForteBio), se examinó el efecto del anticuerpo M4 de factor B/Bb en la velocidad de disociación de la convertasa C3 por CD55. Brevemente, se preparó la properdina biotinilada y se unió a las sondas Octet recubiertas con estreptavidina. Luego de que se unieron las sondas de properdina en convertasa C3 (con anticuerpo factor B/Bb M4 unido) con una solución que se preparó mediante la mezcla de C3b, Factor B, anticuerpo factor B/Bb M4 y el Factor D. A medida que la convertasa C3 (con anticuerpo unido) se une a la sonda de properdina, se mide la asociación. Luego la sonda se transfirió a una solución que contiene solamente amortiguador para medir la disociación de la convertasa C3 (con anticuerpo unido) de la sonda unida a properdina. Como se muestra en la Figura 23, cuando se agregó el CD55 durante la etapa de disociación, pudo medirse la disociación rápida de la convertasa C3 (con anticuerpo unido) de la sonda de properdina (inferior). Los datos indican que la unión del anticuerpo factor B/Bb a la convertasa C3 no bloquea la capacidad de CD55 para disociar el complejo de convertasa C3.

Si bien la presente invención se describió con referencia a sus modalidades específicas, los expertos en la técnica comprenderán que pueden realizarse diversos cambios y que los equivalentes de esta pueden sustituirse sin alejarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materia, proceso, etapa o etapas de proceso particular, al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Se pretende que dichas modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.