

PROTEÍNAS DE UNIÓN AL RECEPTOR DE GLUCAGÓN Y MÉTODOS PARA USARLAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 [001] La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional estadounidense n.º 62/451,603, presentada el 27 de enero de 2017, que se incorpora en la presente en su totalidad mediante referencia.

CAMPO

- 10 [002] La presente descripción se refiere generalmente a proteínas, como anticuerpos, que se unen al receptor de glucagón (GCGR), inclusive GCGR humano, así como métodos para usar las proteínas de unión para el tratamiento y/o prevención de enfermedades.

ANTECEDENTES

- 15 [003] El glucagón es una hormona peptídica de 29 aminoácidos secretada por las células alfa pancreáticas. La secreción de glucagón generalmente aumenta en respuesta a la disminución de los niveles de glucosa en sangre, por ejemplo, durante el ayuno. El glucagón puede aumentar la concentración de glucosa en sangre al estimular la gluconeogénesis y glicogenólisis hepática. Por el contrario, la insulina se produce por células beta pancreáticas. El estímulo para la secreción de insulina es la alta glucosa en sangre. Pese a que siempre hay un bajo nivel de insulina secretada por el páncreas, la cantidad secretada en la sangre aumenta a medida que aumenta la glucosa en sangre. De manera similar, a medida que la glucosa en sangre disminuye, la cantidad de insulina secretada por las células beta pancreáticas se reduce. Actuando juntos, el glucagón y la insulina ayudan a mantener los niveles de glucosa en sangre normales.
- 20 [004] El glucagón se une al receptor de glucagón (GCGR) y lo activa. GCGR es un miembro de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) de tipo B. Los GPCR se caracterizan por un dominio extracelular de extremo N, una región transmembrana nuclear de siete hélices alfa y una región de extremo C citoplasmática. Típicamente, los GPCR están asociados con una o más vías de señalización intracelular mediante proteínas efectoras. Las proteínas efectoras son proteínas de unión a nucleótido de guanina heterotriméricas (proteínas G), como G α (G α s, G α i y G α o), G β y G γ .
- 30

[005] Mediante el acoplamiento a la proteína G, la estimulación de GCGR puede resultar en la activación de la adenilil ciclasa y vías de señalización intracelular dependientes de cAMP, así como señalización mediada por fosfoinositol. Los aumentos posteriores en la expresión de enzimas gluconeogénicas, inclusive fosfoenolpiruvato carboxicinas, fructosa-1,6-bisfosfatasa y glucosa-6-fosfatasa, promueven la gluconeogénesis. Además, la señalización de GCGR puede resultar en la activación de glicógeno fosforilasa y la inhibición de la glicógeno sintasa, y de este modo promover la glicogenólisis.

[006] En un individuo saludable, las células beta pancreáticas funcionan para almacenar y liberar insulina. Típicamente, las células beta responden rápidamente a picos en las concentraciones de glucosa en sangre al secretar algo de la insulina almacenada mientras simultáneamente producen más. Los problemas surgen cuando los niveles de glucosa en sangre no se regulan de manera eficaz.

[007] Las enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con niveles de glucosa en sangre no regulados incluyen hiperglicemia y los problemas de salud que resultan de la hiperglicemia, inclusive diabetes tipo 1 y tipo 2. Las enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la disfunción de las células beta incluyen hiperglicemia y enfermedades metabólicas como diabetes tipo 1 y tipo 2. La capacidad de un sujeto de producir y secretar insulina a la sangre y regular la glucosa en sangre puede verse gravemente afectada cuando el sujeto tiene una enfermedad asociada con la disfunción de las células beta. Se necesitan nuevos métodos y agentes terapéuticos para tratar enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con niveles de glucosa en sangre no regulados, hiperglicemia y/o disfunción de células beta.

COMPENDIO

[008] La presente descripción provee proteínas que se unen a los receptores de glucagón (GCGR), inclusive proteínas de unión como anticuerpos y métodos para su uso. Dichas proteínas de unión (“proteínas de unión a GCGR”) (p. ej., anticuerpos) pueden unirse a un polipéptido de GCGR, un fragmento de GCGR y/o un epítipo de GCGR. Las proteínas de unión a GCGR pueden ser antagonistas (p. ej., inhibir la unión de glucagón a GCGR, inhibir la señalización de GCGR inducida por glucagón o inhibir un complejo de glucagón/GCGR). La presente descripción también provee métodos para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones defectuosas de células beta, o síntomas de estas, usando cantidades eficaces de proteínas de unión a GCGR descritas en la presente (p. ej., anticuerpos). En algunas modalidades, las enfermedades, trastornos o afecciones defectuosas de

células beta incluyen glucosa en sangre no regulada, hiperglicemia, enfermedades metabólicas (p. ej., diabetes tipo 1 o tipo 2) y/o cualquier enfermedad donde hay una pérdida de función de células beta.

[009] La presente descripción también provee proteínas de unión, inclusive anticuerpos o fragmentos de estos, que (i) se unen a GCGR humano, (ii) inhiben la señalización de glucagón, (iii) inhiben la
 5 señalización de GCGR y/o (iv) compiten con glucagón por la interacción con GCGR (p. ej., anticuerpos que comprenden secuencias de CDR, región variable de cadena pesada y/o región variable de cadena ligera mostradas en las Tablas 1-10).

[0010] En algunas modalidades, las proteínas de unión a GCGR son anticuerpos o anticuerpos humanizados que se unen a un polipéptido de GCGR, un fragmento de GCGR o un epítipo de GCGR.

10 En algunas modalidades, un anticuerpo anti-GCGR comprende al menos una CDR de cadena pesada y/o al menos una CDR de cadena ligera de un anticuerpo monoclonal designado como 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 o 14E9, descrito en la presente (p. ej., Tablas 1-10) o una variante humanizada de este. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-GCGR comprende además al menos una región marco de una secuencia de aminoácidos de inmunoglobulina humana o
 15 una variante de esta.

[0011] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende seis CDR o menos de seis CDR de un anticuerpo definido en las Tablas 1-10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR que se seleccionan de CDR1, CDR2, CDR3 de cadena pesada y/o CDR1, CD2, CDR3 de cadena ligera
 20 de un anticuerpo definido en las Tablas 1-10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de un anticuerpo monoclonal designado como 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 o 14E9 descrito en la presente o una variante humanizada de este. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende además una región de estructura principal o una o más regiones marco de una
 25 secuencia de aminoácidos de inmunoglobulina humana o una variante de esta.

[0012] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo recombinante, un fragmento de unión al antígeno o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas modalidades, el anticuerpo es un
 30 anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a un polipéptido de GCGR (p. ej., un GCGR expresado en la superficie celular

o soluble), un fragmento de GCGR o un epítipo de GCGR. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humano. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico o multiespecífico. En algunas modalidades, el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo que comprende al menos un sitio de unión al antígeno. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo de IgG. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo de IgG1, un anticuerpo de IgG2 o un anticuerpo de IgG4.

[0013] La presente descripción también provee propiedades de unión, inclusive anticuerpos o fragmentos de estos, que (i) se unen a un epítipo de GCGR humano y GCGR de mono cynomolgus (“cyno”), reconocido por un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26; o (ii) compiten por unirse a GCGR humano con un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, en la presente se proporcionan proteínas de unión, inclusive anticuerpos o fragmentos de estos, que se unen a una región, que incluye un epítipo, de GCGR humano o GCGR de cynomolgus. En algunas modalidades, las proteínas de unión a GCGR (p. ej., anticuerpos) pueden inhibir la señalización de glucagón, inhibir la señalización de GCGR, o inhibir un complejo de glucagón/GCGR en una célula que expresa GCGR humano. Además, en algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo y ese anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano y/o anticuerpo quimérico.

[0014] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une específicamente a GCGR humano, donde el anticuerpo comprende: (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende GFTFTNHWLG (SEQ ID NO:1), una CDR2 de cadena pesada que comprende DIYPGGYYINYNEKFKG (SEQ ID NO:2), y una CDR3 de cadena pesada que comprende HTNYGSDY (SEQ ID NO:3); y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQSIVDSYGNTFLE (SEQ ID NO:4), una CDR2 de cadena ligera que comprende KVSNRSL (SEQ ID NO:5), y una CDR3 de cadena ligera que comprende FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6). En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une específicamente a GCGR humano, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:26; o (b) una región variable de cadena pesada con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:220 y una región variable de

cadena ligera con al menos 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une específicamente a GCGR humano, donde el anticuerpo comprende: (a) una región variable de cadena pesada con al menos 95 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera con al menos 95 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:26; o (b) una región variable de cadena pesada con al menos 95 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera con al menos 95 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une específicamente a GCGR humano, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une específicamente a GCGR humano, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221.

[0015] En otro aspecto, la descripción provee proteínas de unión a GCGR (p. ej., anticuerpos) (i) que bloquean competitivamente (p. ej., en una forma dependiente de la dosis) un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente (p. ej., anticuerpo 6B5 con secuencias de CDR definidas en la Tabla 1) para que no se una a un polipéptido de GCGR (p. ej., un GCGR expresado en la superficie celular o soluble), un fragmento de GCGR o un epítipo de GCGR y/o (ii) que se unen a un epítipo de GCGR que está unido por un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente (p. ej., anticuerpo 6B5). En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) bloquea competitivamente al anticuerpo monoclonal 6B5 descrito en la presente o una variante humanizada de este para que no se una a un polipéptido de GCGR (p. ej., un GCGR expresado en la superficie celular o soluble), un fragmento de GCGR o un epítipo de GCGR. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) se une a un epítipo de GCGR que está unido (p. ej., es reconocido) por un anticuerpo monoclonal 6B5 descrito en la presente o una variante humanizada de este.

[0016] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR compite por la unión específica a GCGR con al menos uno de los anticuerpos anti-GCGR descritos en la presente. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende

la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:27, una CDR2 de

5 cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:28, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:29, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:30, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:31 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:32. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de

10 cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:53, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:54, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:55, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:56, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:31 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:32. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia,

15 donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:73, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:74, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:75, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:76, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:77 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:78. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo)

20 compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:99, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:100, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:101, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:102, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:103 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:104.

25 En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:124, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:125, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:126, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:127, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID

30 NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de

referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:146, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:147, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:148, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:149, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:166, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:167, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:168, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:169, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:170 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:171. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:190, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:191, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:192, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:169, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:193. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:190, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:205, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:206, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:207, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:6.

[0017] En algunas modalidades, el anticuerpo que compite por unirse a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo que compite por unirse a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, el anticuerpo que compite por unirse a GCGR comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:51 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:52; (b) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:71 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:72; (c) una región variable de cadena pesada que comprende la

SEQ ID NO:97 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:98; (d) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:122 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:123; (e) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:144 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:145; (f) una
 5 región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:164 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:165; (g) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:188 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:189; (h) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:203 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:204 o (i) una región variable de cadena pesada que comprende la
 10 SEQ ID NO:218 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:219.

[0018] En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une al mismo epítipo en GCGR que al menos uno de los anticuerpos descritos en la presente. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une a un epítipo en GCGR que se superpone con el epítipo en GCGR unido por al menos uno de los anticuerpos descritos en la presente. En algunas modalidades, una proteína de unión a
 15 GCGR se une al mismo epítipo que un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de un anticuerpo que se selecciona del grupo que consiste en: 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 y 14E9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une a un epítipo que se superpone con el epítipo unido por un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y CDR1, CDR2 y CDR3 de
 20 cadena ligera de un anticuerpo que se selecciona del grupo que consiste en: 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 y 14E9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une al mismo epítipo que un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera de un anticuerpo que se selecciona del grupo que consiste en: Hz6B5, 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 y 14E9. En algunas modalidades, una proteína de unión a
 25 GCGR se une a un epítipo que se superpone con el epítipo unido por un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera de un anticuerpo que se selecciona del grupo que consiste en: Hz6B5, 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 y 14E9.

[0019] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo humanizado que
 30 comprende una cadena pesada con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 234 y una cadena ligera con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 236.

- [0020] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente se combina con, conjuga con, o se une recombinantemente a un agente de diagnóstico, agente detectable o agente terapéutico. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se conjuga a un marcador detectable. En algunas modalidades, el agente detectable se selecciona del grupo que consiste en un radioisótopo, un quelante de metal, una enzima, un compuesto fluorescente, un compuesto bioluminiscente o un compuesto quimioluminiscente. En algunas modalidades, el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: biguanidas y sulfonilureas (p. ej., metformina tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, tolazamida, glibenclamida, gliburida y glipizida), tiazolidindionas (p. ej., rosiglitazona y pioglitazona), análogos de GLP-1, agonistas de PPAR gamma, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (p. ej., JANUVIA y ONGLYZA), bromocriptina, secuestrantes del ácido biliar (p. ej., colesvelam), insulina (p. ej., análogos de bolo y basales), inhibidores de la alfa glucosidasa (p. ej., acarbosa, roglibosa), inhibidores de SGLT-2 y fármacos de supresión del apetito o pérdida de peso (p. ej., XENICAL).
- [0021] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., anticuerpo) descrito en la presente inhibe la señalización de GCGR en células que expresan GCGR. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR inhibe la señalización de GCGR inducida por glucagón. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR inhibe la actividad de GCGR en una célula. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR inhibe la actividad de cAMP.
- [0022] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente (i) reduce los niveles de glucosa en sangre; (ii) aumenta el nivel de péptido C y/o (iii) aumenta el nivel de insulina. En algunas modalidades, el nivel de péptido C se mide en una muestra de sangre, una muestra de suero, una muestra de plasma o una muestra pancreática. En algunas modalidades, el nivel de insulina se mide en una muestra de sangre, una muestra de suero, una muestra de plasma o una muestra pancreática.
- [0023] En otro aspecto, la descripción proporciona una célula que comprende o que produce una proteína de unión a GCGR descrita en la presente. En algunas modalidades, una célula comprende un anticuerpo descrito en la presente (p. ej., como se define por las secuencias de CDR en las Tablas 1-10). En algunas modalidades, una célula comprende el anticuerpo designado 6B5 o la versión humanizada designada Hz6B5. En algunas modalidades, una célula produce un anticuerpo descrito en la presente (p. ej., como se define por las secuencias de CDR en las Tablas 1-10). En algunas

modalidades, una célula produce el anticuerpo designado 6B5 o la versión humanizada designada Hz6B5.

[0024] En otro aspecto, la descripción proporciona composiciones que comprenden una proteína de unión a GCGR descrita en la presente. En algunas modalidades, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una proteína de unión a GCGR descrita en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0025] En algunas modalidades de cada uno de los aspectos mencionados anteriormente, así como también otros aspectos y/o modalidades descritos en otras partes de la presente, la proteína de unión a GCGR está aislada. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es sustancialmente pura.

[0026] En otro aspecto, la descripción proporciona moléculas de polinucleótido que comprenden un polinucleótido que codifica una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente. En algunas modalidades, las moléculas de ácido nucleico codifican una cadena pesada de inmunoglobulina, un cadena ligera de inmunoglobulina, una región variable de cadena pesada, una región variable de cadena ligera, CDR de cadena pesada y/o CDR de cadena ligera de proteínas de unión a GCGR (p. ej., anticuerpos) que se unen a GCGR, un fragmento de GCGR o un epítipo de GCGR. En algunas modalidades, una molécula de ácido nucleico codifica una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera de un anticuerpo monoclonal designado como 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 o 14E9, como se describe en la presente (p. ej., Tablas 1-10) o una variante humanizada de estos. En algunas modalidades, una molécula de ácido nucleico codifica además una región de estructura principal o una región marco de una secuencia de aminoácidos de inmunoglobulina humana o una variante de esta. En algunas modalidades, una molécula de polinucleótido comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de la SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235 o SEQ ID NO:236. En algunas modalidades, una molécula de polinucleótido comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende la SEQ ID NO:233 y SEQ ID NO:235. En algunas modalidades, una molécula de polinucleótido comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende la SEQ ID NO:234 y SEQ ID NO:236. En algunas modalidades, el polinucleótido está aislado. En determinadas modalidades, el polinucleótido es sustancialmente puro.

[0027] En la presente también se proveen vectores que comprenden las moléculas de ácido nucleico que codifican una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo), así como células que comprenden el vector y/o los polinucleótidos. En algunas modalidades, la descripción provee métodos para producir

proteínas de unión a GCGR (p. ej., anticuerpo) al cultivar células hospedadoras provistas en la presente en condiciones que promueven la producción de la proteína de unión a GCGR.

[0028] En otro aspecto, la presente descripción provee métodos para usar las proteínas de unión a GCGR (p. ej., anticuerpos) descritos en la presente. En algunas modalidades, un método para inhibir la
5 señalización de GCGR en una célula comprende poner en contacto la célula con una proteína de unión a GCGR (p. ej., anticuerpo) descrita en la presente. En algunas modalidades, la célula expresa GCGR humano. En algunas modalidades, la señalización de GCGR se induce por glucagón.

[0029] En algunas modalidades, un método para reducir o disminuir los niveles de glucosa en sangre en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de
10 unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrito en la presente. En algunas modalidades, un método para aumentar el nivel de péptido C en la sangre de un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente. En algunas modalidades, un método para aumentar el nivel de insulina en la sangre de un
15 sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrito en la presente. En algunas modalidades, un método para reducir o disminuir los niveles de glucosa en sangre y aumentar el nivel de péptido C en la sangre de un sujeto
20 comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente. En algunas modalidades, el nivel de péptido C se mide en una muestra de sangre, una muestra de suero, una muestra de plasma o una muestra pancreática. En algunas modalidades, el nivel de insulina se mide en una muestra de sangre, una
muestra de suero, una muestra de plasma o una muestra pancreática.

[0030] En algunas modalidades, un método para tratar diabetes Tipo 1 en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión a GCGR (p. ej.,
un anticuerpo) descrita en la presente. En algunas modalidades, la diabetes tipo 1 es diabetes
25 autoinmune latente del adulto (LADA, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, un método para tratar diabetes tipo 2 en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente. En algunas
modalidades, un método para tratar hiperglicemia en un sujeto comprende administrarle al sujeto una
30 cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrito en la presente.

[0031] En algunas modalidades, un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción de célula beta en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente. En algunas modalidades, un método para tratar o prevenir una célula enfermedad, trastorno o afección defectuosas de células beta o un síntoma de estas, en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es hiperglicemia. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es diabetes tipo 1. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es diabetes tipo 2. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el tratamiento (i) reduce los niveles de glucosa en sangre, (ii) aumenta los niveles de péptido C en la sangre, (iii) aumenta los niveles de péptido C en el páncreas, (iv) reduce los niveles de glucosa en sangre y aumenta el péptido C en la sangre y/o (v) reduce los niveles de glucosa en sangre y aumenta el péptido C en el páncreas. En algunas modalidades, un método para mejorar la función de células beta en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente. En algunas modalidades, la mejora en la función de las células beta se indica por una reducción en la glucosa en sangre, un aumento en el péptido C y/o un aumento en la insulina.

[0032] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto recibe una dosificación diaria de insulina. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto no recibe una dosificación diaria de insulina. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto tiene diabetes tipo 1 o un síntoma de esta. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto tiene diabetes tipo 2 o un síntoma de esta. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto tiene hiperglicemia. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto tiene resistencia a la insulina. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto tiene diabetes dependiente de insulina. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto tiene diabetes no dependiente de insulina.

[0033] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta o un síntoma de estas. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta es diabetes tipo 1. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la enfermedad,

trastorno o afección defectuosa de células beta es diabetes tipo 2. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta es enfermedad metabólica. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, se previene o trata uno o más síntomas.

5 [0034] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto tiene un aumento en el glucagón en suero, insulina en suero y/o péptido C después de la administración de una proteína de unión a GCGR descrita en la presente. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto tiene una reducción de la glucosa en sangre (p. ej., glucosa en sangre entera, suero o plasma), después de la administración de una proteína de unión a GCGR descrita en la presente. En algunas
10 modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto tiene una reducción de la glucosa en sangre y un aumento del péptido C (p. ej., péptido C en suero, péptido C pancreático o ambos).

[0035] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, un método comprende administrar al menos un agente terapéutico adicional al sujeto. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un fármaco contra la diabetes o hiperglicemia. En algunas modalidades, el
15 fármaco contra la diabetes o hiperglicemia es una biguanida, una sulfonilurea, un derivado de meglitinida, un inhibidor de alfa-glucosidasa, una tiazolidindiona (TZD), un agonista del péptido 1 tipo glucagón (GLP-1), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), un inhibidor del transportador 2 de glucosa de sodio selectivo (SGLT-2), insulina o un mimético de insulina, un amilinomimético, un secuestrante de ácido biliar y/o un agonista de dopamina. En algunas modalidades, el agente
20 terapéutico adicional es un fármaco contra la obesidad, un supresor del apetito o un fármaco de pérdida de peso. En algunas modalidades el sujeto recibe una dosificación diaria de insulina. En algunas modalidades, la dosificación diaria de insulina se reduce después de la administración de una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo).

[0036] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, una cantidad eficaz de una
25 proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) es de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg. En algunas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad que es alrededor de 2 veces a alrededor de 10 veces mayor que la cantidad necesaria para reducir el nivel de glucosa en sangre (p. ej., glucosa en sangre entera, suero o plasma) en el sujeto. En algunas modalidades, la cantidad es alrededor de 2 veces, alrededor de 3 veces, alrededor de 4 veces, alrededor de 5 veces, alrededor de 6 veces, alrededor
30 de 7 veces, alrededor de 8 veces, alrededor de 9 veces o alrededor de 10 veces mayor que la cantidad necesaria para reducir el nivel de glucosa en sangre en el sujeto.

[0037] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, una cantidad eficaz de una proteína de unión a GCGR se administra en cuatro o más dosis, como 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más dosis, o cualquier intervalo de estas. En algunas modalidades, la cantidad eficaz se administra semanalmente durante cuatro o más semanas, como alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8

5 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 4 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 1 año, alrededor de 2 años o más o cualquier intervalo de estos. En algunas modalidades, la cantidad eficaz se administra alrededor de una vez cada dos semanas, alrededor de una vez cada tres semanas o alrededor de una vez cada cuatro semanas.

[0038] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, donde un sujeto recibió

10 previamente una dosis de una proteína de unión a GCGR, la cantidad de proteína de unión administrada es de alrededor de 2 veces a alrededor de 10 veces mayor que la dosis anterior del anticuerpo. En algunas modalidades, la dosis anterior era una dosis individual.

[0039] Cuando los aspectos o las modalidades de la descripción están descritos en términos de un

15 grupo Markush u otra agrupación de alternativas, la presente descripción abarca no solo el grupo entero enumerado como un todo, sino también cada miembro del grupo individualmente y todos los posibles subgrupos del grupo principal, y también uno o más de los miembros de grupo que se encuentran ausentes en el grupo principal. La presente descripción también prevé la exclusión explícita de uno o más de cualquiera de los miembros de grupo en la invención reivindicada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0040] Las Figuras 1A-1 y 1A-2 muestran alineaciones de secuencias de regiones variables de cadena pesada de anticuerpos anti-GCGR denominados 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 y 14E9. Los límites de las CDR se indican por numeración de Kabat, AbM, Chothia, contacto e IMGT.

25 [0041] Las Figuras 1B-1 y 1B-2 muestran alineaciones de secuencias de regiones variables de cadena ligera de anticuerpos anti-GCGR denominados 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 y 14E9. Los límites de las CDR se indican por numeración de Kabat, AbM, Chothia, contacto e IMGT.

[0042] La Figura 2 ilustra un conjunto de resultados representativos de un experimento de barrida de alanina que muestra la unión del anticuerpo anti-GCGR 6B5 a 3 variantes de dominio extracelular de

30 GCGR que comprenden sustituciones de aminoácidos simples.

[0043] La Figura 3 ilustra los resultados de un experimento que comprende la administración de anticuerpos anti-GCGR 3H5, 6B5 y 5B11 en un modelo de ratón TET-DTA.

[0044] Las Figuras 4A-4C ilustran los resultados de un experimento que comprende la administración de anticuerpos anti-GCGR 3H5, 6B5 y 5B11 en un modelo de ratón TET-DTA. (A) Niveles de insulina en plasma; (B) péptido C en plasma y (C) contenido de insulina pancreática.

[0045] Las Figuras 5A-5C ilustran los resultados de un experimento que comprende la administración de anticuerpo anti-GCGR quimérico humanizado Hz6B5.07mc en un modelo de ratón TET-DTA. (A) Glucosa en sangre; (B) péptido C y (C) contenido de insulina pancreática.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0046] La presente descripción provee proteínas que se unen a los receptores de glucagón (GCGR). Las proteínas de unión a GCGR pueden incluir anticuerpos y pueden unirse a GCGR de longitud completa, un fragmento de GCGR (p. ej., el dominio extracelular) y/o un epítipo de GCGR. Las proteínas de unión (p. ej., anticuerpos) pueden ser antagonistas que tienen la capacidad de (i) inhibir la unión de glucagón a GCGR, (ii) inhibir la señalización inducida por glucagón de GCGR, (iii) inhibir un complejo de glucagón/GCGR o (iv) inhibir la señalización de GCGR. Las proteínas de unión (p. ej., anticuerpos) pueden ser útiles en métodos para el tratamiento o la prevención de hiperglicemia, diabetes, obesidad y/o enfermedades, trastornos o afecciones defectuosas de células beta o síntomas de estas.

[0047] Las proteínas de unión (p. ej., anticuerpos) descritas en la presente comparten un rasgo común de competir unas con otras para unirse a GCGR. Esta competencia sugiere que cada proteína se une a la misma región de GCGR (p. ej., el mismo epítipo o epítopos superpuestos). Los resultados descritos en la presente sugieren que los efectos observados para un anticuerpo anti-GCGR derivado de o basado en un anticuerpo 6B5 o un anticuerpo en el grupo de epítopos 6B5 pueden extrapolarse a otros anticuerpos anti-GCGR con la misma especificidad de epítipo o una similar. Por ejemplo, las actividades *in vitro* de varios ejemplos de anticuerpos en los Ejemplos 2-4, así como los efectos *in vivo* de ejemplos de anticuerpos en el Ejemplo 6 son representativos de varias actividades y efectos de los anticuerpos anti-GCGR descritos en la presente.

I. Definiciones

[0048] A menos que se defina lo contrario en la presente, los términos científicos y técnicos utilizados en la presente descripción tienen los significados entendidos comúnmente por los expertos en la técnica. A los efectos de interpretar la presente memoria descriptiva, se aplicará la siguiente descripción de términos y, cuando sea necesario, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa. En el caso de que cualquier descripción de un término incluida entre en conflicto con cualquier documento incorporado en la presente mediante referencia, regirá la descripción del término indicada a continuación.

[0049] La expresión “agente de unión”, como se usa en la presente, se refiere a una molécula que se une a un antígeno u objetivo específico (p. ej., GCGR). Un agente de unión puede comprender una proteína, péptido, ácido nucleico, carbohidrato, lípido o compuesto de peso molecular pequeño. En algunas modalidades, un agente de unión comprende una proteína de unión. En algunas modalidades, un agente de unión es una proteína de unión. En algunas modalidades, un agente de unión comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este. En algunas modalidades, un agente de unión es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este. En algunas modalidades, un agente de unión comprende una estructura principal de proteína alternativa o una estructura principal artificial y un sitio de unión al antígeno que comprende CDR o derivados de CDR. En algunas modalidades, un agente de unión es una proteína de fusión que comprende un sitio de unión al antígeno. En algunas modalidades, un agente de unión es una molécula biespecífica o multiespecífica que comprende al menos un sitio de unión al antígeno.

[0050] El término “anticuerpo”, como se usa en la presente, se refiere a una molécula de inmunoglobulina que reconoce y se une a un objetivo mediante al menos un sitio de unión al antígeno. “Anticuerpo” se usa en la presente en su sentido más amplio y abarca varias estructuras de anticuerpo que incluyen, de modo no taxativo, anticuerpos policlonales, anticuerpos recombinantes, anticuerpos monoclonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos multiespecíficos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, anticuerpos Fv de cadena simple (scFv), anticuerpos de dominio simple (p. ej., anticuerpos de camélidos/llamas) y fragmentos de anticuerpos.

[0051] La expresión “anticuerpo intacto” o “anticuerpo de longitud completa” se refiere a un anticuerpo con una estructura sustancialmente similar a una estructura de anticuerpo natural. Esto incluye un anticuerpo que comprende dos cadenas ligeras que cada una comprende una región variable

y una región constante de cadena ligera (CL) y dos cadenas pesadas que cada una comprende una región variable y al menos regiones constantes de cadena pesada CH1, CH2, y CH3.

[0052] La expresión "fragmento de anticuerpo", como se usa en la presente, se refiere a una molécula que no es un anticuerpo intacto que comprende una parte de un anticuerpo y generalmente un sitio de unión al antígeno. Ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen, de modo no taxativo, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fv enlazado a disulfuro (sdFv), Fd, anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpo de cadena simple (p. ej., scFv), diacuerpos, tricuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, anticuerpos de dominio variable doble (DVD, por sus siglas en inglés), anticuerpos de dominio variable simple y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

[0053] La expresión "región variable", como se usa en la presente, se refiere a la región de una cadena ligera de anticuerpo o la región de una cadena pesada de anticuerpo que participa en la unión del anticuerpo a un antígeno. La región variable de una cadena pesada de anticuerpo y una cadena ligera de anticuerpo tienen estructuras similares y generalmente comprenden cuatro regiones marco y tres regiones determinantes de complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) (también denominadas regiones hipervariables).

[0054] La expresión "regiones marco" se refiere a residuos de aminoácidos que no son residuos de CDR en una región variable. La región variable generalmente comprende cuatro regiones marco FR1, FR2, FR3 y FR4.

[0055] La expresión "anticuerpo monoclonal", como se usa en la presente, se refiere a una población sustancialmente homogénea de anticuerpos involucrada en el reconocimiento y la unión altamente específicos de un único determinante o epítipo antigénico. Los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos, salvo por posibles mutaciones de origen natural que pueden estar presentes en cantidades pequeñas. La expresión "anticuerpo monoclonal" comprende anticuerpos monoclonales intactos y de longitud completa, así como fragmentos de anticuerpos (p. ej., Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), anticuerpos de cadena simple (scFv), proteínas de fusión que comprenden un fragmento de anticuerpo y cualquier otra molécula de inmunoglobulina modificada que comprende un sitio de unión al antígeno. Además, "anticuerpo monoclonal" se refiere a dichos anticuerpos creados mediante cualquier cantidad de técnicas que incluyen de modo no taxativo, producción de hibridoma, biblioteca de expresión en fagos, expresión recombinante y animales transgénicos.

[0056] La expresión “anticuerpo quimérico”, como se usa en la presente, hace referencia a un anticuerpo en el cual una parte de la cadena pesada y/o ligera deriva de una fuente o especie en particular, mientras que el resto de la cadena pesada y/o ligera deriva de una fuente o especie diferente.

5 [0057] La expresión “anticuerpo humanizado”, como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo quimérico que generalmente comprende inmunoglobulinas humanas (por ejemplo, un anticuerpo receptor) donde los residuos de CDR naturales se sustituyen por residuos de las CDR correspondientes de una especie no humana (por ejemplo, anticuerpo donante) tal como ratón, rata, conejo o primate no humano, donde el anticuerpo donante tiene la especificidad, afinidad y/o actividad deseada. En algunos casos, uno o más residuos dentro de una o más regiones marco de la inmunoglobulina humana se
10 sustituyen mediante los residuos no humanos correspondientes. Asimismo, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se hallan en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo donante. Estas modificaciones pueden realizarse para refinar y/u optimizar adicionalmente las características del anticuerpo. Un anticuerpo humanizado puede comprender regiones variables que contienen todas o esencialmente todas las CDR que corresponden a las de una inmunoglobulina no
15 humana y todas o esencialmente todas las regiones marco que corresponden a las de una inmunoglobulina humana. En algunas modalidades, el anticuerpo humanizado comprenderá al menos una parte de una región Fc de inmunoglobulina (p. ej., región bisagra, CH1, CH2 y/o CH3), típicamente aquella de una inmunoglobulina humana.

[0058] La expresión “anticuerpo humano”, como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo que
20 posee una secuencia de aminoácidos que corresponde a un anticuerpo producido por un humano y/o un anticuerpo que se fabricó usando cualquiera de las técnicas conocidas por los expertos para fabricar anticuerpos humanos. Estas técnicas incluyen, de modo no taxativo, bibliotecas de expresión en fagos, bibliotecas de expresión en levadura, animales transgénicos y tecnología de hibridoma de células B. Un anticuerpo humano como se define en la presente excluye un anticuerpo humanizado que comprende
25 residuos de una fuente no humana.

[0059] Las expresiones “epítipo” y “determinante antigénico” se usan de manera intercambiable en la presente y se refieren a la parte de un antígeno u objetivo capaz de ser reconocida y de unirse por un agente de unión o proteína de unión particular (p. ej., un anticuerpo). Cuando el antígeno u objetivo es un polipéptido, los epítopos pueden formarse tanto a partir de aminoácidos contiguos como de
30 aminoácidos no contiguos yuxtapuestos mediante plegamiento terciario de la proteína. Los epítopos formados a partir de aminoácidos contiguos (también denominados epítopos lineales) típicamente se

retienen durante la desnaturalización de la proteína, mientras que los epítomos formados a partir de plegamiento terciario (también denominados epítomos conformacionales) típicamente se pierden durante la desnaturalización de la proteína. Un epítomo típicamente incluye al menos 3, y más normalmente, al menos 5, 6, 7 u 8-10 aminoácidos en una conformación espacial única. Los epítomos pueden predecirse usando cualquiera de una gran cantidad de herramientas bioinformáticas de software disponibles en internet. La cristalografía de rayos X puede usarse para caracterizar un epítomo en una proteína diana al analizar las interacciones de residuos de aminoácidos de un complejo de antígeno/anticuerpo.

[0060] La expresión "se une específicamente", como se usa en la presente, se refiere a una proteína de unión (p. ej., un anticuerpo) que interactúa con mayor frecuencia, más rápidamente, con una mayor duración, con mayor afinidad o con alguna combinación de los antes mencionados, a un antígeno, epítomo, proteína o molécula objetivo particular que a sustancias alternativas. En algunas modalidades, una proteína (p. ej., un anticuerpo) que se une específicamente a un antígeno (p. ej., GCGR humano) puede unirse a antígenos relacionados (p. ej., GCGR de cyno). Un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno puede identificarse, por ejemplo, mediante inmunoensayos, ELISA, ensayos Biacore, FACS u otras técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

[0061] Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se utilizan de manera intercambiable en la presente y se refieren a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede ser interrumpido por no aminoácidos.

Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que ha sido modificado naturalmente o mediante intervención; por ejemplo, formación de enlace disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación. También se incluyen en la definición, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido que incluye, de modo no taxativo, aminoácidos no naturales, así como otras modificaciones conocidas en la técnica. Se entiende que, debido a que los polipéptidos de la presente descripción pueden basarse en anticuerpos, el término "polipéptido" abarca polipéptidos como una cadena simple y polipéptidos de dos o más cadenas asociadas.

[0062] Los términos "polinucleótido" y "ácido nucleico" y "molécula de ácido nucleico", se usan de manera intercambiable en la presente y se refieren a polímeros de nucleótidos de cualquier longitud, e incluyen ADN y ARN. Los nucleótidos pueden ser desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos,

nucleótidos modificados o bases y/o sus análogos, o cualquier sustrato que pueda incorporarse en un polímero mediante polimerasa de ADN o ARN.

- [0063] Los términos "idéntico" o porcentaje de "identidad" en el contexto de dos o más ácidos nucleicos o polipéptidos, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales o que
- 5 tienen un porcentaje especificado de nucleótidos o de residuos aminoácidos que son iguales, cuando se comparan y alinean (introduciendo brechas, si fuera necesario) para máxima correspondencia, sin considerar ninguna sustitución conservativa de aminoácidos como parte de la identidad de secuencia. El porcentaje de identidad puede medirse utilizando software o algoritmos de comparación de secuencias o mediante inspección visual. Se pueden usar varios algoritmos y software para obtener
- 10 alineaciones de secuencias de aminoácidos o nucleótidos conocidos por los expertos en la técnica. Estos incluyen, de modo no taxativo, BLAST, ALIGN, Megalign, BestFit, GCG Wisconsin Package y variantes de esos. En algunas modalidades, dos polinucleótidos o polipéptidos de la descripción son sustancialmente idénticos, lo que significa que tienen al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % y en algunas modalidades al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de
- 15 identidad de nucleótidos o de residuos de aminoácidos al compararlos y alinearlos para obtener una máxima correspondencia, tal como se miden utilizando un algoritmo de comparación de secuencia o mediante inspección visual. En algunas modalidades, existe identidad en una región de secuencias que tiene al menos alrededor de 10, al menos alrededor de 20, al menos alrededor de 40-60 nucleótidos o residuos de aminoácidos, al menos alrededor de 60-80 nucleótidos o residuos de aminoácidos de
- 20 longitud o cualquier valor entero entre estos. En algunas modalidades, existe identidad en una región de longitud mayor a 60-80 nucleótidos o residuos de aminoácidos, como de al menos alrededor de 80-100 nucleótidos o residuos de aminoácidos, y en algunas modalidades las secuencias son sustancialmente idénticas en toda la longitud de las secuencia que se comparan, por ejemplo, (i) la región codificante de una secuencia de nucleótidos o (ii) una secuencia de aminoácidos.
- 25 [0064] La frase "sustitución conservadora de aminoácidos", como se usa en la presente, se refiere a una sustitución donde un residuo de aminoácido se reemplaza por otro residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se han definido generalmente en la técnica, incluyendo cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina,
- 30 treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina,

isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales ramificadas beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Por ejemplo, la sustitución conservadora de una fenilalanina con una tirosina se considera una sustitución conservadora. Generalmente, las sustituciones conservadoras en las

5 secuencias de polipéptidos y/o anticuerpos no anulan la unión del polipéptido o anticuerpo al sitio de unión objetivo. Se conocen en la técnica métodos para identificar sustituciones conservadoras de nucleótidos y aminoácidos que no eliminan la unión.

[0065] El término "vector", como se usa en la presente, se refiere a una construcción que es capaz de entregar, y preferentemente expresar, uno o más genes o secuencias de interés en una célula

10 hospedadora. Ejemplos de vectores incluyen, de modo no taxativo, vectores virales, vectores de expresión de ADN o ARN desnudo, vectores de plásmidos, cósmidos o fagos, vectores de expresión de ADN o ARN asociados a agentes de condensación catiónica y vectores de expresión de ADN o ARN encapsulados en liposomas.

[0066] El término "aislado", como se usa en la presente, se refiere a un polipéptido, proteína soluble, anticuerpo, polinucleótido, vector, célula o composición que está en una forma que no se encuentra en

15 la naturaleza. Un anticuerpo "aislado" está sustancialmente libre de material de la fuente celular de la que proviene. En algunas modalidades, los polipéptidos aislados, proteínas solubles, anticuerpos, polinucleótidos, vectores, células o composiciones aisladas son aquellos que fueron purificados al grado que ya no se encuentran en una forma en la que se encuentran en la naturaleza. En algunas

20 modalidades, un polipéptido, proteína soluble, anticuerpo, polinucleótido, vector, célula o composición que se aísla es sustancialmente pura. Un polipéptido, proteína soluble, anticuerpo, polinucleótido, vector, célula o composición puede aislarse de una fuente natural o de una fuente como una línea celular genéticamente modificada.

[0067] La expresión "sustancialmente puro", como se usa en la presente, se refiere a material que es

25 al menos 50 % puro (es decir, libre de contaminantes), al menos 90 % puro, al menos 95 % puro, al menos 98 % o al menos 99 % puro.

[0068] El término "sujeto" se refiere a cualquier animal (p. ej., un mamífero), que incluye de modo no taxativo, humanos, primates no humanos, caninos, felinos, conejos, roedores y similares, que será el receptor de un tratamiento o terapia. Generalmente, los términos "sujeto" y "paciente" se usan de

30 manera intercambiable en la presente para hacer referencia a un sujeto humano.

[0069] La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a una sustancia aprobada o que puede ser aprobada por una agencia reguladora o enlistada en farmacopea de EUA, farmacopea de Europa u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, inclusive humanos.

5 [0070] La expresión "excipiente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptables" o "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a un excipiente, portador o adyuvante que se puede administrar a un sujeto, junto con al menos un agente terapéutico (p. ej., un anticuerpo) y que no tiene un efecto en la actividad farmacológica del agente terapéutico. En general, los expertos en la técnica y la FDA estadounidense consideran un excipiente, portador o adyuvante
10 farmacéuticamente aceptables a un ingrediente inactivo de cualquier formulación.

[0071] La expresión "formulación farmacéutica" o "composición farmacéutica", como se usa en la presente, se refiere a una preparación que está en una forma tal de permitir que la actividad biológica del agente (p. ej., un anticuerpo) sea eficaz. Una formulación o composición farmacéutica generalmente comprende componentes adicionales, como un excipiente, portador, adyuvante,
15 amortiguador farmacéuticamente aceptables, etc.

[0072] La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente, se refiere a la cantidad de una proteína de unión (p. ej., anticuerpo) que es suficiente para reducir y/o mejorar la gravedad y/o duración de una enfermedad, trastorno o afección y/o un síntoma en un sujeto. La expresión también abarca una cantidad de una proteína de unión necesaria para (i) la
20 reducción o mejora del avance o evolución de una enfermedad, trastorno o afección dada, (ii) reducción o mejora de la recurrencia, desarrollo o comienzo de una enfermedad, trastorno o afección dada, y/o (iii) la mejora o potenciación del o los efectos profilácticos o terapéuticos de otro agente o terapia (p. ej., un agente que no es la proteína de unión provista en la presente).

[0073] La expresión "efecto terapéutico", como se usa en la presente, se refiere al efecto y/o la
25 capacidad de una proteína de unión (p. ej., anticuerpo) de reducir y/o mejorar la gravedad y/o duración de una enfermedad, trastorno o afección y/o un síntoma en un sujeto. La expresión también abarca la capacidad de una proteína de unión de (i) reducir o mejorar el avance o evolución de una enfermedad, trastorno o afección dada, (ii) reducir o mejorar la recurrencia, desarrollo o comienzo de una enfermedad, trastorno o afección dada, y/o (iii) mejorar o potenciar el o los efectos profilácticos o
30 terapéuticos de otro agente o terapia (p. ej., un agente que no es la proteína de unión provista en la presente).

[0074] La expresión “tratar” o “tratamiento” o “que trata” o “para tratar” o “aliviar” o “alivio” o “que alivia” o “para aliviar”, como se usa en la presente, se refieren ya sea a (1) medidas terapéuticas dirigidas a curar, reducir, aliviar los síntomas y/o detener la evolución de una afección o trastorno patológico y (2) medidas profilácticas o preventivas dirigidas a prevenir o ralentizar el desarrollo de una afección o trastorno patológico dirigido. Por lo tanto, las personas que necesitan tratamiento incluyen aquellas que ya padecen el trastorno, las que tienen riesgo de tener/desarrollar el trastorno y aquellas en las cuales se desea prevenir el trastorno.

[0075] El término “prevenir” o “prevención” o “que previene”, como se usa en la presente, se refiere a la inhibición parcial o total del desarrollo, recurrencia, inicio o propagación de una enfermedad, trastorno o afección, o un síntoma de esta en un sujeto.

[0076] La expresión “agente profiláctico”, como se usa en la presente, se refiere a un agente que inhibe total o parcialmente el desarrollo, la reaparición, el inicio o la propagación de una enfermedad, trastorno o afección o un síntoma relacionado con esta en un sujeto.

[0077] Como se usa en la presente, la referencia a “alrededor de” o “aproximadamente” un valor o parámetro incluye (y describe) modalidades que están dirigidas a ese valor o parámetro. Por ejemplo, una descripción que hace referencia a “alrededor de X” incluye la descripción de “X”.

[0078] Como se usa en la presente descripción y reivindicaciones, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las formas plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0079] Se entiende que cuando se describan las modalidades en la presente con el término “comprende”, también se proporcionan las modalidades análogas descritas en términos de “consiste en” y/o “consiste esencialmente en”. Se entiende también que donde sea que se describan las modalidades en la presente con la expresión “consiste esencialmente en”, también se proveen modalidades análogas descritas en términos de “consiste en”.

[0080] El término "y/o" como se usa en una frase tal como "A y/o B" en la presente pretende incluir: tanto A como B, A o B, A (solo) y B (solo). De manera similar, el término "y/o" como se usa en una frase como "A, B y/o C" pretende abarcar cada una de las siguientes modalidades: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo) y C (solo).

II. Proteínas de unión a GCGR

[0081] Las secuencias de aminoácidos (aa) para GCGR humano (p. ej., UniProtKB n.º P47871), GCGR de mono cynomolgus (“cyno”) (p. ej., NCBI Ref. n.º XP_005585314.1), GCGR de ratón (p. ej.,

UniProtKB n.º Q61606) y GCGR de rata (p. ej., UniProtKB n.º P30082) se conocen por los expertos en la técnica y las secuencias representativas se proveen en la presente como SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228 y SEQ ID NO:229, respectivamente. Como se usa en la presente, la referencia a posiciones de aminoácidos de GCGR se refiere a la enumeración de secuencias de aminoácidos que incluyen la secuencia de señal.

[0082] La presente descripción provee agentes que se unen específicamente a GCGR. En algunas modalidades, los agentes que se unen a GCGR son proteínas. Generalmente, estas proteínas se denominan en la presente “proteínas de unión a GCGR”. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une específicamente a un fragmento de GCGR. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une específicamente al dominio extracelular de GCGR. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une específicamente a una parte o fragmento del dominio extracelular de GCGR. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une específicamente a un epítipo de GCGR. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une específicamente a GCGR humano. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une específicamente a GCGR de cyno. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une específicamente al GCGR humano y GCGR de cyno. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une específicamente a GCGR de ratón. Ejemplos no taxativos de proteínas de unión a GCGR pueden encontrarse en las publicaciones de patentes estadounidenses n.º 2009/0041784, 2009/0252727, 2012/0128679; 2014/0335091 y la publicación internacional n.º WO 2011/030935.

[0083] En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une en los aminoácidos 26-136 de GCGR humano. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une en los aminoácidos 28-123 de GCGR humano. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une en los aminoácidos 80-119 de GCGR humano.

[0084] En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une en los aminoácidos 26-136 de la SEQ ID NO:222. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une en los aminoácidos 28-123 de la SEQ ID NO:222. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une en los aminoácidos 80-119 de la SEQ ID NO:222. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une en la SEQ ID NO:224. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une en la SEQ ID NO:225. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une en la SEQ ID NO:226.

[0085] En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) se une a un epítipo que comprende al menos uno de L38, L85, R94 y W106 de la SEQ ID NO:222. En algunas

modalidades, la proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) se une a un epítipo que no comprende Y84, W106 y/o R111 de la SEQ ID NO:222.

[0086] En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo recombinante. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humano. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo de IgA, IgD, IgE, IgG o IgM. En determinadas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo de IgG1. En determinadas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo de IgG2. En determinadas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo de IgG4. En algunas modalidades, el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión al antígeno. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico o un anticuerpo multiespecífico. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo monovalente. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo monoespecífico. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo bivalente.

[0087] En algunas modalidades, el anticuerpo está aislado. En algunas modalidades, el anticuerpo es sustancialmente puro.

[0088] En algunas modalidades, las proteínas de unión a GCGR son anticuerpos policlonales. Los anticuerpos policlonales pueden prepararse mediante cualquier método conocido. En algunas modalidades, los anticuerpos policlonales se producen al inmunizar un animal (p. ej., un conejo, rata, ratón, cabra, asno) con un antígeno de interés (p. ej., un fragmento de péptido purificado, una proteína recombinante o una proteína de fusión) usando múltiples inyecciones subcutáneas o intraperitoneales. En algunas modalidades, el antígeno se conjuga con un portador como hemocianina de lapa californiana (KLH, por sus siglas en inglés), albúmina de suero, tiroglobulina bovina o inhibidor de tripsina de la soja. El antígeno (con o sin una proteína portadora) se diluye en solución salina esterilizada y ocasionalmente se combina con un adyuvante (p. ej., adyuvante de Freund completo o incompleto) para formar una emulsión estable. Después de un período suficiente de tiempo, los anticuerpos policlonales se recuperan del animal inmunizado, habitualmente de sangre o ascitis. Los anticuerpos policlonales pueden purificarse de suero o ascitis de acuerdo con los métodos convencionales de la técnica que incluyen, de modo no taxativo, cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio de iones, electroforesis en gel y diálisis.

[0089] En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo monoclonal. En algunas modalidades, los anticuerpos monoclonales se preparan usando métodos de hibridoma conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, al usar el método de hibridoma, un ratón, rata, conejo, hámster u otro animal hospedador apropiado, se inmuniza como se describe anteriormente para provocar la producción de anticuerpos. En algunas modalidades, los linfocitos se inmunizan *in vitro*. En algunas modalidades, el antígeno inmunizante es una proteína humana o un fragmento de esta. En algunas modalidades, el antígeno inmunizante es una proteína de ratón o un fragmento de esta.

[0090] Después de la inmunización, los linfocitos se aíslan y se fusionan con una línea celular de mieloma adecuada usando, por ejemplo, polietilenglicol. Las células de hibridoma se seleccionan utilizando medios especializados como los que se conocen en la técnica y los linfocitos no fusionados y las células de mieloma no sobreviven al proceso de selección. Los hibridomas que producen anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra un antígeno elegido se pueden identificar mediante diversos métodos de barrido que incluyen de modo no taxativo, inmunoprecipitación, inmunotransferencia y ensayos de unión *in vitro* (p. ej., citometría de flujo, FACS, ELISA, Biacore y radioinmunoensayo). Una vez que se identifican las células de hibridoma que producen anticuerpos de especificidad, afinidad y/o actividad deseadas, los clones se pueden subclonar mediante técnicas de limitación de dilución. Los hibridomas pueden propagarse ya sea en cultivo *in vitro* usando métodos estándar o *in vivo* en tumores ascitis en un animal. Los anticuerpos monoclonales se pueden purificar a partir del medio de cultivo o del fluido de ascitis de acuerdo con los métodos convencionales en la técnica que incluyen, pero de modo no taxativo, cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio de iones, electroforesis en gel y diálisis.

[0091] En algunas modalidades, los anticuerpos monoclonales se producen usando técnicas de ADN recombinante como las conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, los polinucleótidos que codifican un anticuerpo monoclonal se aíslan de las células de hibridoma o células B maduras, como por RT-PCR usando cebadores de oligonucleótidos que amplifican específicamente los genes que codifican las cadenas ligera y pesada del anticuerpo, y su secuencia se determina usando técnicas estándar. Los polinucleótidos aislados que codifican las cadenas ligera y pesada se clonan luego en vectores de expresión adecuados que producen los anticuerpos monoclonales cuando se transfectan en células hospedadoras como *E. coli*, células COS de simio, células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) o células de mieloma que de otra forma no producen proteínas de inmunoglobulina.

[0092] En algunas modalidades, los anticuerpos monoclonales recombinantes, o fragmentos de estos, se aíslan de bibliotecas de expresión en fagos que expresan dominios variables o CDR de una especie deseada. El análisis de las bibliotecas de fagos puede llevarse a cabo mediante varias técnicas conocidas en la técnica.

5 [0093] En algunas modalidades, un anticuerpo monoclonal se modifica, por ejemplo, usando tecnología de ADN recombinante para generar anticuerpos alternativos. En algunas modalidades, los dominios constantes de la cadena ligera y cadena pesada de un anticuerpo monoclonal de ratón se sustituyen por regiones constantes de un anticuerpo humano para generar un anticuerpo quimérico o por un polipéptido no inmunoglobulina para generar un anticuerpo de fusión. En algunas modalidades,
10 las regiones constantes se truncan o se eliminan para generar un fragmento de anticuerpo deseado de un anticuerpo monoclonal. Se puede usar mutagénesis dirigida al sitio o de alta densidad de una o más regiones variables para optimizar, por ejemplo, la especificidad y afinidad de un anticuerpo monoclonal.

[0094] En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo humanizado. En la
15 técnica se conocen varios métodos para generar anticuerpos humanizados. En algunas modalidades, un anticuerpo humano comprende uno o más residuos de aminoácidos introducidos en él de una fuente que es no humana. Con frecuencia se hace referencia a estos residuos de aminoácidos no humanos como residuos “donantes”, que comúnmente se toman de un dominio variable “donante”. En algunas modalidades, la humanización se realiza al sustituir una o más secuencias de CDR no humanas por las
20 secuencias de CDR correspondientes de un anticuerpo humano. En algunas modalidades, los anticuerpos humanizados se construyen mediante el injerto de CDR, en el que las secuencias de aminoácidos de las seis CDR del anticuerpo no humano original (p. ej., roedor) se injertan en secuencias de región variable de cadena ligera y pesada de anticuerpo humano.

[0095] La decisión de qué región variable de cadena pesada y/o región variable de cadena ligera se
25 elige para generar un anticuerpo humanizado puede tomarse en función de una variedad de factores y por una variedad de métodos. En algunas modalidades, se usa el método de "mejor ajuste", donde la secuencia de la región variable de un anticuerpo no humano (p. ej., de roedor) se analiza comparándola con la genoteca completa de secuencias humanas de región variable conocidas. La secuencia humana que sea más cercana a la de la secuencia del roedor se selecciona como la secuencia de región variable
30 humana para el anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, se usa un método donde se elige una secuencia de región variable particular derivada de una secuencia de consenso de todos los anticuerpos

humanos de un subgrupo particular de cadenas ligeras o pesadas. En algunas modalidades, la secuencia de región variable deriva de las secuencias de consenso de las subclases humanas más abundantes. En algunas modalidades, los genes de línea germinal humana se usan como la fuente de las secuencias de región variable.

5 [0096] Otros métodos para humanización incluyen, de modo no taxativo, un método denominado “superhumanización” que se describe como la transferencia directa de CDR a un marco de línea germinal humana, un método denominado contenido de secuencia humana (HSC, por sus siglas en inglés) que se basa en una métrica de “humanidad de anticuerpo”, métodos basados en la generación de genotecas grandes de variantes humanizadas (inclusive genotecas de expresión en fago, ribosoma y levadura) y métodos basados en transposición de la región marco.

10 [0097] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo humano. Los anticuerpos humanos se pueden preparar directamente usando diversas técnicas conocidas en la técnica. En algunas modalidades, los anticuerpos humanos se generan a partir de linfocitos B humanos inmortalizados inmunizados *in vitro*. En algunas modalidades, los anticuerpos humanos se generan a partir de linfocitos aislados de un individuo inmunizado. En cualquier caso, las células que producen un anticuerpo dirigido contra un antígeno objetivo pueden generarse y aislarse. En algunas modalidades, un anticuerpo humano se selecciona de una biblioteca de fagos, donde la biblioteca de fagos expresa anticuerpos humanos. De manera alternativa, la tecnología de expresión en fagos puede usarse para producir anticuerpos humanos y fragmentos de anticuerpo *in vitro*, por ejemplo, a partir de repertorios de genes de región variable de inmunoglobulina de donantes no inmunizados. Las técnicas para la generación y uso de bibliotecas de fagos de anticuerpo son conocidas en la técnica. Una vez que los anticuerpos se identifican, pueden emplearse estrategias de maduración de la afinidad conocidas en la técnica inclusive entre otras, reordenamiento de cadenas y mutagénesis dirigida al sitio, para generar anticuerpos humanos de mayor afinidad. En algunas modalidades, se producen anticuerpos humanos en ratones transgénicos que contienen locus de inmunoglobulina humana. Tras la inmunización, estos ratones pueden producir el repertorio completo de anticuerpos humanos en ausencia de producción endógena de inmunoglobulina.

25 [0098] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo biespecífico. Los anticuerpos biespecíficos son capaces de reconocer y unirse a al menos dos antígenos o epítomos distintos. Los diferentes epítomos pueden estar dentro de la misma molécula (p. ej., dos epítomos en GCGR) o en diferentes moléculas (p. ej., un epítomo en GCGR y un epítomo en un objetivo diferente).

En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene mejor potencia en comparación con un anticuerpo individual o con una combinación de más de un anticuerpo. En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene menor toxicidad en comparación con un anticuerpo individual o con una combinación de más de un anticuerpo. Los expertos en la técnica saben que cualquier agente terapéutico puede tener farmacocinética única (PK) (p. ej., semivida en circulación). En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene la capacidad de sincronizar la PK de dos agentes de unión activos donde los dos agentes de unión individuales tienen diferentes perfiles PK. En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene la capacidad de concentrar las acciones de dos agentes en un área común (p. ej., un tejido) en un sujeto. En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene la capacidad de concentrar las acciones de dos agentes a un objetivo común (p. ej., un tipo celular específico). En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene la capacidad de dirigirse a las acciones de dos agentes a más de una vía o función biológica. En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene la capacidad de dirigirse a dos células diferentes y acercarlas más entre sí.

[0099] En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene menor toxicidad y/o efectos secundarios. En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene menor toxicidad y/o efectos secundarios en comparación con una mezcla de los dos anticuerpos individuales o los anticuerpos como agentes únicos. En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene mayor índice terapéutico. En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico tiene mayor índice terapéutico en comparación con una mezcla de los dos anticuerpos individuales o los anticuerpos como agentes únicos.

[00100] Las distintas técnicas para preparar anticuerpos biespecíficos son de conocimiento del experto en la técnica. En algunas modalidades, los anticuerpos biespecíficos comprenden regiones constantes de cadena pesada con modificaciones en los aminoácidos que son parte de la interfaz entre las dos cadenas pesadas. En algunas modalidades, los anticuerpos biespecíficos se generan usando estrategia de botones en ojales (KIH, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, los anticuerpos biespecíficos comprenden regiones bisagra variables incapaces de formar enlaces disulfuro entre las cadenas pesadas. En algunas modalidades, los anticuerpos biespecíficos comprenden cadenas pesadas con cambios en los aminoácidos que resultan en interacciones electrostáticas alteradas. En algunas modalidades, los anticuerpos biespecíficos comprenden cadenas pesadas con cambios en los aminoácidos que resultan en interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas alteradas. Los anticuerpos biespecíficos pueden ser anticuerpos intactos o fragmentos de anticuerpo que comprenden sitios de unión al antígeno.

[00101] También se contemplan anticuerpos con más de dos valencias. Por ejemplo, pueden prepararse anticuerpos triespecíficos o tetraespecíficos. Por lo tanto, en algunas modalidades, los anticuerpos de GCGR son multiespecíficos.

[00102] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une a GCGR. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une a GCGR humano. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une a GCGR de cyno. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une a GCGR humano y de cyno. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une a GCGR de ratón. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une a una parte o fragmento de GCGR. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une al dominio extracelular de GCGR. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une a un fragmento o parte del dominio extracelular de GCGR. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que se une a un epítipo de GCGR. En algunas modalidades, el epítipo de GCGR es un epítipo lineal. En algunas modalidades, el epítipo de GCGR es un epítipo conformacional.

[00103] En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una, dos, tres, cuatro, cinco y/o seis CDR de cualquiera de los anticuerpos descritos en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-GCGR comprende (i) una, dos y/o tres CDR de cadena pesada de las Tablas 1-10, y/o (ii) una, dos y/o tres CDR de cadena ligera de las Tablas 1-10. Las CDR se definen por una variedad de métodos/sistemas por los expertos en la técnica. Estos sistemas y/o definiciones fueron desarrollados y refinados a través de varios años e incluyen Kabat, Chothia, IMGT, AbM y “contacto”. La definición de Kabat se basa en la variabilidad de las secuencias y es la que más se usa comúnmente. La definición de Chothia se basa en la ubicación de las regiones de bucle estructural. El sistema IMGT se basa en la variabilidad de las secuencias y la ubicación dentro de la estructura del dominio variable. La definición de AbM es un compromiso entre Kabat y Chothia. La definición de “contacto” se basa en un análisis de las estructuras cristalinas de anticuerpo disponibles. Un sistema de ejemplo, como se incluye en las Tablas 1-10, es una combinación de Kabat y Chothia.

[00104] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 1. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y

- CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 1. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 1. En algunas modalidades, una
- 5 pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 1. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de contacto y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de contacto de la Tabla 1. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de AbM y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de AbM
- 10 de la Tabla 1.
- [00105] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 2. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y
- 15 CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 2. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 2. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 2. En algunas
- 20 modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de contacto y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de contacto de la Tabla 2. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de AbM y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de AbM de la Tabla 2.
- 25 [00106] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 3. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 3. En algunas modalidades, una proteína de unión a
- 30 GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 3. En algunas modalidades, una

proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 3. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 3.

- 5 En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de contacto y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de contacto de la Tabla 3. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de AbM y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de AbM de la Tabla 3.
- 10 [00107] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 4. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 4. En algunas modalidades, una proteína de unión a
- 15 GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 4. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 4. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y
- 20 CDR3 de cadena pesada de contacto y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de contacto de la Tabla 4. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de AbM y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de AbM de la Tabla 4.
- [00108] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende los
- 25 ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Chothia y la
- 30 CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena

pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de contacto y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de contacto de la Tabla 5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de AbM y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de AbM de la Tabla 5.

[00109] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de contacto y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de contacto de la Tabla 6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de AbM y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de AbM de la Tabla 6.

[00110] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 7. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 7. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 7. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 7. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de contacto y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de contacto de la

Tabla 7. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de AbM y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de AbM de la Tabla 7.

[00111] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 8. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 8. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 8. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 8. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de contacto y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de contacto de la Tabla 8. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de AbM y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de AbM de la Tabla 8.

[00112] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de contacto y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de contacto de la Tabla 9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de AbM y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de AbM de la Tabla 9.

- [00113] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de IMGT y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de IMGT de la Tabla 10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de contacto y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de contacto de la Tabla 10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de AbM y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de AbM de la Tabla 10.
- 15 [00114] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo designado 6B5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo designado 3H5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo designado 5B11. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo designado 1C1. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo designado 1C3. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo designado 1H2. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo designado 4F8. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo designado 13G9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo)
- 20
- 25
- 30

comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo designado 14F4. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera del anticuerpo designado 14E9.

Tabla 1: Secuencias de anticuerpo 6B5

	Ejemplos	IMGT	Kabat	Chothia	Contacto	AbM	
5	CDR1 de cadena pesada	GFTFTNHWLG (SEQ ID NO:1)	GFTFTNHW (SEQ ID NO:7)	NHWLG (SEQ ID NO:12)	GFTFTNH (SEQ ID NO:13)	TNHWLG (SEQ ID NO:18)	GFTFTNHWLG (SEQ ID NO:1)
	CDR2 de cadena pesada	DIYPGGYYINYNE KFKG (SEQ ID NO:2)	IYPGGYYI (SEQ ID NO:8)	DIYPGGYYINYNE KFKG (SEQ ID NO:2)	PGGY (SEQ ID NO:14)	WIGDIYPGGYYIN (SEQ ID NO:19)	DIYPGGYYIN (SEQ ID NO:24)
	Cadena pesada CDR3	HTNYGSDY (SEQ ID NO:3)	ARHTNYGSDY (SEQ ID NO:9)	HTNYGSDY (SEQ ID NO:3)	TNYGSD (SEQ ID NO:15)	ARHTNYGSD (SEQ ID NO:20)	HTNYGSDY (SEQ ID NO:3)
10	Cadena ligera CDR1	RSSQSIVDSYGNT FLE (SEQ ID NO:4)	QSIVDSYGNTF (SEQ ID NO:10)	RSSQSIVDSYGNT FLE (SEQ ID NO:4)	SQSIVDSYGNTF (SEQ ID NO:16)	VDSYGNTFL EWY (SEQ ID NO:21)	RSSQSIVDSYG NT FLE (SEQ ID NO:4)
15	Cadena ligera CDR2	KVSNRLS (SEQ ID NO:5)	KVS (SEQ ID NO:11)	KVSNRLS (SEQ ID NO:5)	KVS (SEQ ID NO:11)	LLIYKVSNRL (SEQ ID NO:22)	KVSNRLS (SEQ ID NO:5)
	Cadena ligera CDR3	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	GSHVPW (SEQ ID NO:17)	FQGSHVPW (SEQ ID NO:23)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)
20	Región variable de cadena pesada de 6B5 (SEQ ID NO:25) QVQLQQSGTELVPRGTSVKISCKASGFTFTNHWLGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGYYINYNEKFKG KATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARHTNYGSDYWGGQTTLTVSS						
	Región variable de cadena ligera de 6B5 (SEQ ID NO:26) DVLMTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVDSYGNTFLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRLSGVPDRFSG TGAGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK						

Tabla 2: Secuencias de anticuerpo 3H5

	Ejemplos	IMGT	Kabat	Chothia	Contacto	AbM	
5	CDR1 de cadena pesada	GNTFTNYWMH (SEQ ID NO:27)	GNTFTNYW (SEQ ID NO:33)	NYWMH (SEQ ID NO:38)	GNTFTNY (SEQ ID NO:39)	TNYWMH (SEQ ID NO:44)	GNTFTNYWMH (SEQ ID NO:27)
	CDR2 de cadena pesada	MIHPNSGSTHYNE KFKN (SEQ ID NO:28)	IHPNSGST (SEQ ID NO:34)	MIHPNSGSTHYNE KFKN (SEQ ID NO:28)	PNSG (SEQ ID NO:40)	WIGMIHPNSG STH (SEQ ID NO:45)	MIHPNSGSTH (SEQ ID NO:50)
10	CDR3 de cadena pesada	TADYVMDY (SEQ ID NO:29)	GATADYVMDY (SEQ ID NO:35)	TADYVMDY (SEQ ID NO:29)	ADYVMD (SEQ ID NO:41)	GATADYVMD (SEQ ID NO:46)	TADYVMDY (SEQ ID NO:29)
	CDR1 de cadena ligera	KSTKSLLNSDGF TYLD (SEQ ID NO:30)	KSLLNSDGFTY (SEQ ID NO:36)	KSTKSLLNSDGF TYLD (SEQ ID NO:30)	TKSLNSDGFTY (SEQ ID NO:42)	LNSDGFTYL DWY (SEQ ID NO:47)	KSTKSLLNSDGF TYLD (SEQ ID NO:30)
15	CDR2 de cadena ligera	LVSNRFS (SEQ ID NO:31)	LVS (SEQ ID NO:37)	LVSNRFS (SEQ ID NO:31)	LVS (SEQ ID NO:37)	LLINLVSNRF (SEQ ID NO:48)	LVSNRFS (SEQ ID NO:31)
	CDR3 de cadena ligera	FQSNFLPLT (SEQ ID NO:32)	FQSNFLPLT (SEQ ID NO:32)	FQSNFLPLT (SEQ ID NO:32)	SNFLPL (SEQ ID NO:43)	FQSNFLPL (SEQ ID NO:49)	FQSNFLPLT (SEQ ID NO:32)
20	Región variable de cadena pesada de 3H5 (SEQ ID NO:51)						
	QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCKASGNTFTNYWMHWVKQRPQGQGLEWIGMIHPNSGSTHY NEKFKNKATLTVDKSSNTAYMQLSGLTSEDSAVYYCGATADYVMDYWGQGTSTVTVSS						
	Región variable de cadena ligera de 3H5 (SEQ ID NO:52)						
	DIVLTQTPLSLPVNIGDQASISCKSTKSLLNSDGFTYLDWYLGKPGQSPQLLINLVSNRFSQV DRFSGSGSGTEFILKISRVEAEDLGVYYCFQSNFLPLTFGAGTKLELK						

Tabla 3: Secuencias de anticuerpo 5B11

	Ejemplos	IMGT	Kabat	Chothia	Contacto	AbM	
5	CDR1 de cadena pesada	GNTFTSHWMH (SEQ ID NO:53)	GNTFTSHW (SEQ ID NO:57)	SHWMH (SEQ ID NO:61)	GNTFTSH (SEQ ID NO:62)	TSHWMH (SEQ ID NO:65)	GNTFTSHWMH (SEQ ID NO:53)
	CDR2 de cadena pesada	MSHPNSGSSNYSGKF KS (SEQ ID NO:54)	SHPNSGSSN (SEQ ID NO:58)	MSHPNSGSSNYSGKF KS (SEQ ID NO:54)	PNSG (SEQ ID NO:40)	WIGMSHPNSGSSN (SEQ ID NO:66)	MSHPNSGSSN (SEQ ID NO:70)
	CDR3 de cadena pesada	TDYDYDGDY (SEQ ID NO:55)	ARTDYDYDGDY (SEQ ID NO:59)	TDYDYDGDY (SEQ ID NO:55)	DYDYDGD (SEQ ID NO:63)	ARTDYDYDGD (SEQ ID NO:67)	TDYDYDGDY (SEQ ID NO:55)
10	CDR1 de cadena ligera	KSSKSLNSDGL TYLD (SEQ ID NO:56)	KSLNSDGLTY (SEQ ID NO:60)	KSSKSLNSDGL TYLD (SEQ ID NO:56)	SKSLNSDGLTY (SEQ ID NO:64)	LNSDGLTYLDWY (SEQ ID NO:68)	KSSKSLNSDGL TYLD (SEQ ID NO:56)
	CDR2 de cadena ligera	LVSNRFS (SEQ ID NO:31)	LVS (SEQ ID NO:37)	LVSNRFS (SEQ ID NO:31)	LVS (SEQ ID NO:37)	LLIYLVSNRF (SEQ ID NO:69)	LVSNRFS (SEQ ID NO:31)
15	CDR3 de cadena ligera	FQSNFLPLT (SEQ ID NO:32)	FQSNFLPLT (SEQ ID NO:32)	FQSNFLPLT (SEQ ID NO:32)	SNFLPL (SEQ ID NO:43)	FQSNFLPL (SEQ ID NO:49)	FQSNFLPLT (SEQ ID NO:32)
20	Región variable de cadena pesada de 5B11 (SEQ ID NO:71)						
	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGNTFTSHWMHWVKQRPQGQLEWIGMSHPNSGSSNYSG KFKSKATLTVDRSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARTDYDYDGDYWGQGTTTLTVSS						
	Región variable de cadena ligera de 5B11 (SEQ ID NO:72)						
	DVVLTQTPLSLPVNIGDQASISCKSSKSLNSDGLTYLDWYLQKPGQSPQQLLIYLVSNRFSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEADDLGVIYCFQSNFLPLTFGAGTKLELK						

Tabla 4: Secuencias de anticuerpo 1C1

	Ejemplos	IMGT	Kabat	Chothia	Contacto	AbM	
5	CDR1 de cadena pesada	GYTFTRNVIH (SEQ ID NO:73)	GYTFTRNV (SEQ ID NO:79)	RNVIH (SEQ ID NO:84)	GYTFTRN (SEQ ID NO:85)	TRNVIH (SEQ ID NO:90)	GYTFTRNVIH (SEQ ID NO:73)
	CDR2 de cadena pesada	YINPYNDGAKYNAKF KG (SEQ ID NO:74)	INPYNDGA (SEQ ID NO:80)	YINPYNDGAKYNAKF KG (SEQ ID NO:74)	PYND (SEQ ID NO:86)	WIGYINPYNDGAK (SEQ ID NO:91)	YINPYNDGAK (SEQ ID NO:96)
	CDR3 de cadena pesada	WGNYEDFAMDY (SEQ ID NO:75)	ARWGNYEDFAMD Y (SEQ ID NO:81)	WGNYEDFAMDY (SEQ ID NO:75)	GNYEDFAMD (SEQ ID NO:87)	ARWGNYEDFAMD (SEQ ID NO:92)	WGNYEDFAMDY (SEQ ID NO:75)
10	CDR1 de cadena ligera	RASESVDIYGNS YMH (SEQ ID NO:76)	ESVDIYGNSY (SEQ ID NO:82)	RASESVDIYGNS YMH (SEQ ID NO:76)	SESVDIYGNSY (SEQ ID NO:88)	DIYGNSYMHWY (SEQ ID NO:93)	RASESVDIYGNS YMH (SEQ ID NO:76)
	CDR2 de cadena ligera	LASNLES (SEQ ID NO:77)	LAS (SEQ ID NO:83)	LASNLES (SEQ ID NO:77)	LAS (SEQ ID NO:83)	LLIYLASNLE (SEQ ID NO:94)	LASNLES (SEQ ID NO:77)
	CDR3 de cadena ligera	QQNNEDPFT (SEQ ID NO:78)	QQNNEDPFT (SEQ ID NO:78)	QQNNEDPFT (SEQ ID NO:78)	NNEDPF (SEQ ID NO:89)	QQNNEDPF (SEQ ID NO:95)	QQNNEDPFT (SEQ ID NO:78)
15	Región variable de cadena pesada de 1C1 (SEQ ID NO:97)						
	EVQLQQSGPELVKPGATVKMSCKASGYTFTRNVIHWWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGAKYNA						
	KFKGKATVTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARWGNYEDFAMDYWGQGTSTVTVSS						
20	Región variable de cadena ligera de 1C1 (SEQ ID NO:98)						
	NIVLTQSPPSLAVSLGQRATISCRASESVDIYGNSYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPAR						
	FSGSGSRTEFSLTIDPVEAGDAATYYCQQNNEDPFTFGGGTKLEIK						

Tabla 5: Secuencias de anticuerpo 1C3

	Ejemplos	IMGT	Kabat	Chothia	Contacto	AbM	
5	CDR1 de cadena pesada	GYTFTSSVMH (SEQ ID NO:99)	GYTFTSSV (SEQ ID NO:105)	SSVMH (SEQ ID NO:110)	GYTFTSS (SEQ ID NO:111)	TSSVMH (SEQ ID NO:115)	GYTFTSSVMH (SEQ ID NO:99)
	CDR2 de cadena pesada	YINPYNDGTK YNENFKG (SEQ ID NO:100)	INPYNDGT (SEQ ID NO:106)	YINPYNDGTK YNENFKG (SEQ ID NO:100)	PYND (SEQ ID NO:86)	WIGYINPYNDGTK (SEQ ID NO:116)	YINPYNDGTK (SEQ ID NO:121)
	CDR3 de cadena pesada	GAGYDRGPMA MDY (SEQ ID NO:101)	ARGAGYDRGP MAMDY (SEQ ID NO:107)	GAGYDRGPMA MDY (SEQ ID NO:101)	AGYDRGPMAMD (SEQ ID NO:112)	ARGAGYDRGP MAMD (SEQ ID NO:117)	GAGYDRGPMA MDY (SEQ ID NO:101)
10	CDR1 de cadena ligera	RASESVDSYG DSFVH (SEQ ID NO:102)	ESVDSYGDSF (SEQ ID NO:108)	RASESVDSYG DSFVH (SEQ ID NO:102)	SESVDSYGDSF (SEQ ID NO:113)	DSYGDSFVHWY (SEQ ID NO:118)	RASESVDSYG DSFVH (SEQ ID NO:102)
	CDR2 de cadena ligera	FASNLES (SEQ ID NO:103)	FAS (SEQ ID NO:109)	FASNLES (SEQ ID NO:103)	FAS (SEQ ID NO:109)	LLIYFASNLE (SEQ ID NO:119)	FASNLES (SEQ ID NO:103)
	CDR3 de cadena ligera	QQNNEVPFT (SEQ ID NO:104)	QQNNEVPFT (SEQ ID NO:104)	QQNNEVPFT (SEQ ID NO:104)	NNEVPF (SEQ ID NO:114)	QQNNEVPF (SEQ ID NO:120)	QQNNEVPFT (SEQ ID NO:104)
15	Región variable de cadena pesada de 1C3 (SEQ ID NO:122)						
	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSSVMHWVKQKPGQALEWIGYINPYNDGTKYN						
	ENFKGKATLTSDRSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCVTGAGYDRGPMAMDYWGQGTSTVTVSS						
20	Región variable de cadena ligera de 1C3 (SEQ ID NO:123)						
	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGDSFVHWYQQKPGQPPKLLIYFASNLESGVPA						
	RFGSGSRTDFTLTIDPVEADDTATYYCQQNNEVPFTFGSGTKLELK						

Tabla 6: Secuencias de anticuerpo 1H2

	Ejemplos	IMGT	Kabat	Chothia	Contacto	AbM	
5	CDR1 de cadena pesada	GYTFTSYWIT (SEQ ID NO:124)	GYTFTSYW (SEQ ID NO:129)	SYWIT (SEQ ID NO:133)	GYTFTSY (SEQ ID NO:134)	TSYWIT (SEQ ID NO:138)	GYTFTSYWIT (SEQ ID NO:124)
	CDR2 de cadena pesada	DIHPGGGDTNYNKKF KS (SEQ ID NO:125)	IHPGGGDT (SEQ ID NO:130)	DIHPGGGDTNYNKKF KS (SEQ ID NO:125)	PGGG (SEQ ID NO:135)	WIGDIHPGGGDTN (SEQ ID NO:139)	DIHPGGGDTN (SEQ ID NO:143)
	CDR3 de cadena pesada	DDNYVGFTY (SEQ ID NO:126)	ARDDNYVGFTY (SEQ ID NO:131)	DDNYVGFTY (SEQ ID NO:126)	DNYVGFT (SEQ ID NO:136)	ARDDNYVGFT (SEQ ID NO:140)	DDNYVGFTY (SEQ ID NO:126)
10	CDR1 de cadena ligera	RSSQTIIHSDGNT YLE (SEQ ID NO:127)	QTIIHSDGNTY (SEQ ID NO:132)	RSSQTIIHSDGNT YLE (SEQ ID NO:127)	SQTIIHSDGNTY (SEQ ID NO:137)	IHSDGNTYLEWY (SEQ ID NO:141)	RSSQTIIHSDGNT YLE (SEQ ID NO:127)
	CDR2 de cadena ligera	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)	KVS (SEQ ID NO:11)	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)	KVS (SEQ ID NO:11)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO:142)	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)
	CDR3 de cadena ligera	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	GSHVPW (SEQ ID NO:17)	FQGSHVPW (SEQ ID NO:23)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)
15	Región variable de cadena pesada (SEQ ID NO:144)						
	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKVSGYTFTSYWITWVKQRPQGQGLEWIGDIHPGGGDTNYNK						
	KFKSKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYHCTSDDNYVGFTYWGQGLTVTVSA						
20	Región variable de cadena ligera (SEQ ID NO:145)						
	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIIHSDGNTYLEWYLQKPGQSPILLIYKVSNRFSGVPDR						
	FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK						

Tabla 7: Secuencias de anticuerpo 4F8

	Ejemplos	IMGT	Kabat	Chothia	Contacto	AbM	
5	CDR1 de cadena pesada	GYTFSNYWIG (SEQ ID NO:146)	GYTFSNYW (SEQ ID NO:150)	NYWIG (SEQ ID NO:154)	GYTFSNY (SEQ ID NO:155)	SNYWIG (SEQ ID NO:159)	GYTFSNYWIG (SEQ ID NO:146)
	CDR2 de cadena pesada	DIYPGGFYDN YNDKFKG (SEQ ID NO:147)	IYPGGFYDN (SEQ ID NO:151)	DIYPGGFYDN YNDKFKG (SEQ ID NO:147)	PGGF (SEQ ID NO:156)	WIGDIYPGGF YDN (SEQ ID NO:160)	DIYPGGFYDN (SEQ ID NO:163)
	CDR3 de cadena pesada	SGGLPGAGFTY (SEQ ID NO:148)	ARSGGLPGAG FTY (SEQ ID NO:152)	SGGLPGAGFTY (SEQ ID NO:148)	GGLPGAGFT (SEQ ID NO:157)	ARSGGLPGAG FT (SEQ ID NO:161)	SGGLPGAGFTY (SEQ ID NO:148)
10	CDR1 de cadena ligera	RSSQHIVYSD GNTYLE (SEQ ID NO:149)	QHIVYSDGNTY (SEQ ID NO:153)	RSSQHIVYSD GNTYLE (SEQ ID NO:149)	SQHIVYSDGNTY (SEQ ID NO:158)	VYSDGNTYLE WY (SEQ ID NO:162)	RSSQHIVYSD GNTYLE (SEQ ID NO:149)
	CDR2 de cadena ligera	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)	KVS (SEQ ID NO:11)	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)	KVS (SEQ ID NO:11)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO:142)	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)
	CDR3 de cadena ligera	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	GSHVPW (SEQ ID NO:17)	FQGSHVPW (SEQ ID NO:23)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)
15	Región variable de cadena pesada de 4F8 (SEQ ID NO:164)						
	QVQLQQSGAELVRPGTSVTMSCKAAGYTFSNYWIGWVKRPGHGLEWIGDIYPGGFYDNYND						
	KFKGKATLTDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCTRSGLPGAGFTYWGQGLTVTVSA						
20	Región variable de cadena ligera de 4F8 (SEQ ID NO:165)						
	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQHIVYSDGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSQVDP						
	RFGSGSGTDFTLEISRVEAEDLGVIYCFQGSHPWTFGGGTKLEIK						

Tabla 8: Secuencias de anticuerpo 13G9

	Ejemplos	IMGT	Kabat	Chothia	Contacto	AbM	
5	CDR1 de cadena pesada	GYTFTNYWLG (SEQ ID NO:166)	GYTFTNYW (SEQ ID NO:172)	NYWLG (SEQ ID NO:176)	GYTFTNY (SEQ ID NO:177)	TNYWLG (SEQ ID NO:182)	GYTFTNYWLG (SEQ ID NO:166)
	CDR2 de cadena pesada	DIYPGGDYNN YNGKFKG (SEQ ID NO:167)	IYPGGDYN (SEQ ID NO:173)	DIYPGGDYNN YNGKFKG (SEQ ID NO:167)	PGGD (SEQ ID NO:178)	WIGDIYPGGDYNN (SEQ ID NO:183)	DIYPGGDYNN (SEQ ID NO:187)
	CDR3 de cadena pesada	SDDGYS (SEQ ID NO:168)	ARSDDGYS (SEQ ID NO:174)	SDDGYS (SEQ ID NO:168)	DDGY (SEQ ID NO:179)	ARSDDGY (SEQ ID NO:184)	SDDGYS (SEQ ID NO:168)
10	CDR1 de cadena ligera	RSSQSIVDSY GNTYLE (SEQ ID NO:169)	QSIVDSYGNTY (SEQ ID NO:175)	RSSQSIVDSY GNTYLE (SEQ ID NO:169)	SQSIVDSYGN TY (SEQ ID NO:180)	VDSYGNTYLE WY (SEQ ID NO:185)	RSSQSIVDSY GNTYLE (SEQ ID NO:169)
	CDR2 de cadena ligera	KVSNRFA (SEQ ID NO:170)	KVS (SEQ ID NO:11)	KVSNRFA (SEQ ID NO:170)	KVS (SEQ ID NO:11)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO:142)	KVSNRFA (SEQ ID NO:170)
	CDR3 de cadena ligera	FQGSHIPWT (SEQ ID NO:171)	FQGSHIPWT (SEQ ID NO:171)	FQGSHIPWT (SEQ ID NO:171)	GSHIPW (SEQ ID NO:181)	FQGSHIPW (SEQ ID NO:186)	FQGSHIPWT (SEQ ID NO:171)
15	Región variable de cadena pesada de 13G9 (SEQ ID NO:188)						
	QVQLQQSGAELVRPGTSVKISCKASGYFTFTNYWLGWVKQRPBGHLEWIGDIYPGGDYNNYNG						
	KFKGKATLTADTSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFCVRSDDGYSWGQGTTLTVSS						
20	Región variable de cadena ligera de 13G9 (SEQ ID NO:189)						
	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVDSYGNTYLEWYQQKPGQSPTLLIYKVSNRFAGVPD						
	RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHIPWTFGGGTKVEIK						

Tabla 9: Secuencias de anticuerpo 14F4

	Ejemplos	IMGT	Kabat	Chothia	Contacto	AbM	
5	CDR1 de cadena pesada	GYTFTNYWIG (SEQ ID NO:190)	GYTFTNYW (SEQ ID NO:172)	NYWIG (SEQ ID NO:154)	GYTFTNY (SEQ ID NO:177)	TNYWIG (SEQ ID NO:198)	GYTFTNYWIG (SEQ ID NO:190)
	CDR2 de cadena pesada	DIFPGGFYSN YNEKFKG (SEQ ID NO:191)	IFPGGFYS (SEQ ID NO:194)	DIFPGGFYSN YNEKFKG (SEQ ID NO:191)	PGGF (SEQ ID NO:156)	WIGDIFPGGF YSN (SEQ ID NO:199)	DIFPGGFYSN (SEQ ID NO:202)
	CDR3 de cadena pesada	IWDRGFDY (SEQ ID NO:192)	ARIWDRGFDY (SEQ ID NO:195)	IWDRGFDY (SEQ ID NO:192)	WDRGFD (SEQ ID NO:196)	ARIWDRGFD (SEQ ID NO:200)	IWDRGFDY (SEQ ID NO:192)
10	CDR1 de cadena ligera	RSSQSIVDSY GNTYLE (SEQ ID NO:169)	QSIVDSYGNTY (SEQ ID NO:175)	RSSQSIVDSY GNTYLE (SEQ ID NO:169)	SQSIVDSYGN TY (SEQ ID NO:180)	VDSYGNTYLE WY (SEQ ID NO:185)	RSSQSIVDSY GNTYLE (SEQ ID NO:169)
	CDR2 de cadena ligera	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)	KVS (SEQ ID NO:11)	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)	KVS (SEQ ID NO:11)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO:142)	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)
	CDR3 de cadena ligera	FQGSHVPYT (SEQ ID NO:193)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO:193)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO:193)	GSHVPY (SEQ ID NO:197)	FQGSHVPY (SEQ ID NO:201)	FQGSHVPYT (SEQ ID NO:193)
15	Región variable de cadena pesada de 14F4 (SEQ ID NO:203)						
	QVQLQQSGAELVRPGTSVNMCKATGYTFTNYWIGWVKQRPBGHLEWIGDIFPGGFYSNYNE						
	KFKGKATLTDTSSSTGYMQLSSLTSEDSAIYYCARIWDRGFDYWGGTTLTVSS						
20	Región variable de cadena ligera de 14F4 (SEQ ID NO:204)						
	DVLMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVDSYGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSQVDPD						
	RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDRGLYYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIK						

Tabla 10: Secuencias de anticuerpo 14E9

	Ejemplos	IMGT	Kabat	Chothia	Contacto	AbM	
5	CDR1 de cadena pesada	GYTFTNYWIG (SEQ ID NO:190)	GYTFTNYW (SEQ ID NO:172)	NYWIG (SEQ ID NO:154)	GYTFTNY (SEQ ID NO:177)	TNYWIG (SEQ ID NO:198)	GYTFTNYWIG (SEQ ID NO:190)
	CDR2 de cadena pesada	DISPGNYYTN YNAKFKD (SEQ ID NO:205)	ISPGNYYT (SEQ ID NO:208)	DISPGNYYTN YNAKFKD (SEQ ID NO:205)	PGNY (SEQ ID NO:211)	WIGDISPGNY YTN (SEQ ID NO:214)	DISPGNYYTN (SEQ ID NO:217)
	CDR3 de cadena pesada	YDEFAY (SEQ ID NO:206)	ARYDEFAY (SEQ ID NO:209)	YDEFAY (SEQ ID NO:206)	DEFA (SEQ ID NO:212)	ARYDEFA (SEQ ID NO:215)	YDEFAY (SEQ ID NO:206)
10	CDR1 de cadena ligera	RSSQSIVHS DGNTYLE (SEQ ID NO:207)	QSIVHSDGNTY (SEQ ID NO:210)	RSSQSIVHSD GNTYLE (SEQ ID NO:207)	SQSIVHSDGNTY (SEQ ID NO:213)	VHSDGNTYLE WY (SEQ ID NO:216)	RSSQSIVHSDG NTYLE (SEQ ID NO:207)
15	CDR2 de cadena ligera	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)	KVS (SEQ ID NO:11)	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)	KVS (SEQ ID NO:11)	LLIYKVSNRF (SEQ ID NO:142)	KVSNRFS (SEQ ID NO:128)
	CDR3 de cadena ligera	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)	GSHVPW (SEQ ID NO:17)	FQGSHVPW (SEQ ID NO:23)	FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6)
20	Región variable de cadena pesada de 14E9 (SEQ ID NO:218)						
	QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTNYWIGWVKQRPBGHGLEWIGDISPGNYYTNYNA KFKDKVSLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCARYDEFAYWGQGLTVTVSA						
	Región variable de cadena ligera de 14E9 (SEQ ID NO:219)						
	DVLMTQTPLSLSVSLGDQASISCRSSQSIVHSDGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSQVDP RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGKLEIK						

[00115] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:1, 7, 12, 13 o 18; una CDR2 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:2, 8, 14, 19 o 24 y una CDR3 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:3, 9, 15 o 20; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:4, 10, 16, o 21; una CDR2 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:5, 11 o 22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:6, 17 o 23. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende GFTFTNHWLG (SEQ ID NO:1); una CDR2 de cadena pesada que comprende DIYPGGYYINYNEKFKG (SEQ ID NO:2) y una CDR3 de cadena pesada que comprende HTNYGSDY (SEQ ID NO:3). En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR comprende además una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQSIVDSYGNTFLE (SEQ ID NO:4); una CDR2 de cadena ligera que comprende KVSNRLS (SEQ ID NO:5) y una CDR3 de cadena ligera que comprende FQGSHPWT (SEQ ID NO:6). En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQSIVDSYGNTFLE (SEQ ID NO:4); una CDR2 de cadena ligera que comprende KVSNRLS (SEQ ID NO:5) y una CDR3 de cadena ligera que comprende FQGSHPWT (SEQ ID NO:6). En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende GFTFTNHWLG (SEQ ID NO:1); una CDR2 de cadena pesada que comprende DIYPGGYYINYNEKFKG (SEQ ID NO:2); una CDR3 de cadena pesada que comprende HTNYGSDY (SEQ ID NO:3); una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQSIVDSYGNTFLE (SEQ ID NO:4); una CDR2 de cadena ligera que comprende KVSNRLS (SEQ ID NO:5) y una CDR3 de cadena ligera que comprende FQGSHPWT (SEQ ID NO:6).

[00116] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende: (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende GFTFTNHWLG (SEQ ID NO:1) o una variante de esta que comprende 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; una CDR2 de cadena pesada que comprende DIYPGGYYINYNEKFKG (SEQ ID NO:2) o una variante de esta que comprende 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; una CDR3 de cadena pesada que comprende HTNYGSDY (SEQ ID NO:3) o una variante de esta que comprende 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQSIVDSYGNTFLE (SEQ ID NO:4) o una variante de esta que comprende 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; una CDR2 de cadena ligera que comprende KVSNRLS (SEQ ID NO:5) o una variante de esta que comprende 1, 2, 3 o 4 sustituciones de

aminoácidos y una CDR3 de cadena ligera que comprende FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6) o una variante de esta que comprende 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos. En algunas modalidades, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras. En algunas modalidades, las sustituciones se hacen como parte de un proceso de humanización. En algunas modalidades, las sustituciones se hacen como parte de un proceso de humanización de línea germinal. En algunas modalidades, las sustituciones se hacen como parte de un proceso de maduración de la afinidad. En algunas modalidades, las sustituciones se hacen como parte de un proceso de optimización.

[00117] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:8 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:10; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:14 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:16; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:19 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:21; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:24 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6.

[00118] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:8 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:14 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:19 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:24 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00119] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:10, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:16, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:21, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En algunas modalidades, la proteína

de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00120] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:8, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:10; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:14, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:16; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:19, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:21, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:24, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, la proteína de unión a

GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00121] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:8, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:14, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:19, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:24, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00122] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:8, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9 y una región variable

de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En otra modalidad,

5 una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:14, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID

10 NO:19, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:24, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, la

15 proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00123] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ

20 ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una variable región de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:10, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a

25 GCGR comprende una variable región de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:16, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:21, una CDR2 de cadena

30 ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas

modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00124] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una variable región de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:10, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una variable región de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:16, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:21, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00125] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁GGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de

cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX1PGGX2YX3NYNX4KHGX5 (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:11, una CDR2 de cadena pesada que comprende

5 DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHGX₅ (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, X₁ es Y, H, F o S. En algunas modalidades, X₁ es Y. En otra modalidad, X₁ es H. En algunas modalidades, X₁ es F. En otras modalidades, X₁ es S. En algunas modalidades, X₂ es Y, G, F o D. En algunas modalidades, X₂ es Y. En otra modalidad, X₂ es G. En algunas modalidades, X₂ es F. En otra modalidad, X₂ es D. En algunas modalidades, X₃ es I, T, D, N o

10 S. En algunas modalidades, X₃ es I. En otra modalidad, X₃ es T. En algunas modalidades, X₃ es D. En otras modalidades, X₃ es N. En algunas modalidades, X₃ es S. En algunas modalidades, X₄ es E, K, D, G o A. En algunas modalidades, X₄ es E. En otra modalidad, X₄ es K. En algunas modalidades, X₄ es D. En otras modalidades, X₄ es G. En algunas modalidades, X₄ es A. En algunas modalidades, X₅ es G, S o D. En algunas modalidades, X₅ es G. En otra modalidad, X₅ es S. En algunas modalidades, X₅ es D.

15 En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00126] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende

20 DIX1PGGX2YX3NYNX4KHGX5 (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7; una CDR2 de cadena pesada que comprende

25 DIX1PGGX2YX3NYNX4KHGX5 (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:10; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12, una CDR2 de cadena pesada que comprende

30 DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHGX₅ (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena

ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13; una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX1PGGX2YX3NYNX4KHGX5 (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15; una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:16; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX1PGGX2YX3NYNX4KHGX5 (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:21, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En algunas modalidades, Xi es Y, H, F o S. En algunas modalidades, Xi es Y. En otra modalidad, X₁ es H. En algunas modalidades, Xi es F. En otras modalidades, Xi es S. En algunas modalidades, X₂ es Y, G, F o D. En algunas modalidades, X₂ es Y. En otra modalidad, X₂ es G. En algunas modalidades, X₂ es F. En otra modalidad, X₂ es D. En algunas modalidades, X₃ es I, T, D, N o S. En algunas modalidades, X₃ es I. En otra modalidad, X₃ es T. En algunas modalidades, X₃ es D. En otras modalidades, X₃ es N. En algunas modalidades, X₃ es S. En algunas modalidades, X₄ es E, K, D, G o A. En algunas modalidades, X₄ es E. En otra modalidad, X₄ es K. En algunas modalidades, X₄ es D. En otras modalidades, X₄ es G. En algunas modalidades, X₄ es A. En algunas modalidades, X₅ es G, S o D. En algunas modalidades, X₅ es G. En otra modalidad, X₅ es S. En algunas modalidades, X₅ es D. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00127] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX1PGGX2YX3NYNX4KHGX5 (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX1PGGX2YX3NYNX4KHGX5 (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a

GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237) y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, Xi es Y, H, F o S. En algunas modalidades, Xi es Y. En otra modalidad, X₁ es H. En algunas modalidades, Xi es F. En otras modalidades, Xi es S. En algunas modalidades, X₂ es Y, G, F o

D. En algunas modalidades, X2 es Y. En otra modalidad, X2 es G. En algunas modalidades, X2 es F. En otra modalidad, X2 es D. En algunas modalidades, X3 es I, T, D, N o S. En algunas modalidades, X3 es I. En otra modalidad, X3 es T. En algunas modalidades, X3 es D. En otras modalidades, X3 es N. En algunas modalidades, X3 es S. En algunas modalidades, X4 es E, K, D, G o A. En algunas modalidades, X4 es E. En otra modalidad, X4 es K. En algunas modalidades, X4 es D. En otras modalidades, X4 es G. En algunas modalidades, X4 es A. En algunas modalidades, X5 es G, S o D. En algunas modalidades, X5 es G. En otra modalidad, X5 es S. En algunas modalidades, X5 es D. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00128] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En algunas modalidades, X₆ es S, T o H. En algunas modalidades, X₆ es S. En otra modalidad, X₆ es T. En algunas modalidades, X₆ es H. En algunas modalidades, X₇ es D, H o Y. En algunas modalidades, X₇ es D. En otra modalidad, X₇ es H. En algunas modalidades, X₇ es Y. En algunas modalidades, X₈ es Y o D. En algunas modalidades, X₈ es Y. En otra modalidad, X₈ es D. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00129] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:8, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9; una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:14, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:19, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20; una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:24, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, X₆ es S, T o H. En algunas modalidades, X₆ es S. En otra modalidad, X₆ es T. En algunas modalidades, X₆ es H. En algunas modalidades, X₇ es D, H o Y. En algunas modalidades, X₇ es D. En otra modalidad, X₇ es H. En

algunas modalidades, X7 es Y. En algunas modalidades, X₈ es Y o D. En algunas modalidades, X₈ es Y. En otra modalidad, X₈ es D. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

- 5 [00130] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una variable región de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25,
- 10 una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una variable región de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID
- 15 NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una
- 20 región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una variable región de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID
- 25 NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una variable región de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas
- 30 modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220, una CDR1 de cadena ligera que comprende

RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En algunas modalidades, X₆ es S, T o H. En algunas modalidades, X₆ es S. En otra modalidad, X₆ es T. En algunas modalidades, X₆ es H. En algunas modalidades, X₇ es D, H o Y. En algunas modalidades, X₇ es D. En otra modalidad, X₇ es H. En algunas modalidades, X₇ es Y. En algunas modalidades, X₈ es Y o D. En algunas modalidades, X₈ es Y. En otra modalidad, X₈ es D. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00131] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:7; una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:9; una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:12, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En otra modalidad, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:13, una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237), una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:15, una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:11 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:17. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:18; una CDR2 de cadena pesada que comprende DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ (SEQ ID NO:237), una

CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:20; una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE (SEQ ID NO:238), una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:22 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:23. En algunas modalidades, Xi es Y, H, F o S. En algunas modalidades, Xi es Y. En otra modalidad, X₁ es H. En algunas modalidades, Xi es F. En otras modalidades, Xi es S. En algunas modalidades, X₂ es Y, G, F o D. En algunas modalidades, X₂ es Y. En otra modalidad, X₂ es G. En algunas modalidades, X₂ es F. En otra modalidad, X₂ es D. En algunas modalidades, X₃ es I, T, D, N o S. En algunas modalidades, X₃ es I. En otra modalidad, X₃ es T. En algunas modalidades, X₃ es D. En otras modalidades, X₃ es N. En algunas modalidades, X₃ es S. En algunas modalidades, X₄ es E, K, D, G o A. En algunas modalidades, X₄ es E. En otra modalidad, X₄ es K. En algunas modalidades, X₄ es D. En otras modalidades, X₄ es G. En algunas modalidades, X₄ es A. En algunas modalidades, X₅ es G, S o D. En algunas modalidades, X₅ es G. En otra modalidad, X₅ es S. En algunas modalidades, X₅ es D. En algunas modalidades, X₆ es S, T o H. En algunas modalidades, X₆ es S. En otra modalidad, X₆ es T. En algunas modalidades, X₆ es H. En algunas modalidades, X₇ es D, H o Y. En algunas modalidades, X₇ es D. En otra modalidad, X₇ es H. En algunas modalidades, X₇ es Y. En algunas modalidades, X₈ es Y o D. En algunas modalidades, X₈ es Y. En otra modalidad, X₈ es D. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra modalidad, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.

[00132] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:27, 33, 38, 39 o 44; una CDR2 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:28, 34, 40, 45 o 50 y una CDR3 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:29, 35, 41 o 46; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:30, 36, 42, o 47; una CDR2 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:31, 37 o 48 y una CDR3 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:32, 43 o 49. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:27; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:28 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:29; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:30; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:31 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:32.

[00133] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:53, 57, 61, 62 o 65; una CDR2 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:54, 58, 60, 66 o 70 y una CDR3 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:55, 59, 63 o 67; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:56, 60, 64, o 68; una CDR2 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:31, 37 o 69 y una CDR3 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:32, 43 o 49. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:53; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:54 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:55; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:56; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:31 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:32.

[00134] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:73, 79, 84, 85 o 90; una CDR2 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:74, 80, 86, 91 o 96 y una CDR3 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:75, 81, 87 o 92; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:76, 82, 88, o 93; una CDR2 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:77, 83 o 94 y una CDR3 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:78, 89 o 95. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:73; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:74 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:75; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:76; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:77 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:78.

[00135] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:99, 105, 110, 111 o 115; una CDR2 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:100, 106, 86, 116 o 121 y una CDR3 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:101, 107, 112 o 117; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:102, 108, 113, o 118; una CDR2 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:103, 109 o 119 y una CDR3 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:104, 114 o 120. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:99; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:100 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:101; y/o

(b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:102; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:103 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:104.

[00136] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:124, 129, 133, 134, o 138; una CDR2 de
 5 cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:125, 130, 135, 139, 143 y una CDR3 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:126, 131, 136 o 140; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:127, 132, 137 o 141; una CDR2 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:128, 11 o 142 y una CDR3 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:6, 17 o 23. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1
 10 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:124; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:125 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:126; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:127; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6.

[00137] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a)
 15 una CDR1 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:146, 150, 154, 155 o 159; una CDR2 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:147, 151, 156, 160 o 163 y una CDR3 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:148, 152, 157 o 161; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:149, 153, 158, o 162; una CDR2 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:128, 11 o 142 y una CDR3 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:6, 17 o 23. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1
 20 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:146; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:147 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:148; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:149; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6.

[00138] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a)
 25 una CDR1 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:166, 172, 176, 177 o 182; una CDR2 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:167, 173, 178, 183 o 187 y una CDR3 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:168, 174, 179 o 184; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:169, 175, 180, o 185; una CDR2 de cadena ligera que comprende las SEQ
 30 ID NO:170, 11 o 142 y una CDR3 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:171, 181 o 186. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1

de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:166; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:167 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:168; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:169; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:170 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:171.

- 5 [00139] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:190, 172, 154, 177 o 198; una CDR2 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:191, 194, 156, 199 o 202 y una CDR3 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:192, 195, 196 o 200; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:169, 175, 180, o 185; una CDR2 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:128, 11 o 142 y una CDR3 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:193, 197 o 201. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:190; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:191 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:192; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:169; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:193.
- 10
- 15

- [00140] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p, ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:190, 172, 154, 177 o 198; una CDR2 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:205, 208, 211, 214 o 217 y una CDR3 de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO:206, 209, 212 o 215; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:207, 210, 213, o 216; una CDR2 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:128, 11 o 142 y una CDR3 de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO:6, 17 o 23. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) comprende (a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:190; una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:205 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:206; y/o (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:207; una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6.
- 20
- 25

- [00141] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:25 y/o una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos
- 30

alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:25. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos

5 alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:26. En algunas

10 modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que

15 consiste esencialmente en la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un fragmento de anticuerpo de unión al

20 antígeno.

[00142] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:51 y/o una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:52. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR

25 comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:51. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos

30 alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:52. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos

alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:51 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:52. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:51 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:52. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:51 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:52. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:51 y una región variable de cadena ligera que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:52. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:51 y una región variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:52.

[00143] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:71 y/o una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:72. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:71. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:72. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:71 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:72. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:71 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:72. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:71 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:72. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:71 y una región variable de cadena ligera que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:72. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR

comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:71 y una región variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:72.

- [00144] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 80 % de identidad de
- 5 secuencia con SEQ ID NO:97 y/o una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:98. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos
- 10 alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:97. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 85 %, al
- 15 menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:98. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos
- 20 alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:97 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:98. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:97 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:98. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:97 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:98.
- 25 En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:97 y una región variable de cadena ligera que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:98. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:97 y una región
- 30 variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:98.
- [00145] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 80 % de identidad de
- secuencia con SEQ ID NO:122 y/o una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80 % de
- identidad de secuencia con SEQ ID NO:123. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos
- alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de
- 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:122. En algunas modalidades, una proteína de

unión a GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:123. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos

5 alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:122 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:123. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:122 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:123. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de

10 cadena pesada que comprende SEQ ID NO:122 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:123. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:122 y una región variable de cadena ligera que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:123. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:122

15 y una región variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:123.

[00146] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:144 y/o una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:145. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR

20 comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:144. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos

25 alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:145. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:144 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:145. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada

30 que comprende SEQ ID NO:144 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:145. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de

cadena pesada que comprende SEQ ID NO:144 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:145. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:144 y una región variable de cadena ligera que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:145. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:144 y una región variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:145.

[00147] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:164 y/o una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:165. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:164. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 85 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:165. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:164 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO:165. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:164 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:165. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:164 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:165. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:164 y una región variable de cadena ligera que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:165. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:164 y una región variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:165.

[00148] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:188 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80% de

- identidad de secuencia con SEQ ID NO:189. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 85%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, al menos alrededor de 97% o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:188. En algunas modalidades, una proteína de unión a
- 5 GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 85%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, al menos alrededor de 97% o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:189. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 95% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:188 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos
- 10 alrededor de 95% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:189. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:188 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:189. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:188 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:189.
- 15 En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:188 y una región variable de cadena ligera que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:189. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:188 y una región variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:189.
- 20 [00149] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:203 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:204. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 85%, al menos
- 25 alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, al menos alrededor de 97% o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:203. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 85%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, al menos alrededor de 97% o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:204. En algunas modalidades, una proteína de unión a
- 30 GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 95% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:203 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos

alrededor de 95% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:204. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:203 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:204. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:203 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:204. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:203 y una región variable de cadena ligera que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:204. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:203 y una región variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:204.

[00150] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:218 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:219. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 85%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, al menos alrededor de 97% o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:218. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 85%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, al menos alrededor de 97% o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:219. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de 95% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:218 y una región variable de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 95% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:219. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:218 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:219. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:218 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:219. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:218 y una región variable de cadena ligera que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:219. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR

comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:218 y una región variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:219.

[00151] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es una versión humanizada de

cualquiera de los anticuerpos descritos en la presente. En algunas modalidades, una proteína de unión a

5 GCGR es una versión humanizada del anticuerpo 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, o

14E9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es una versión humanizada del

anticuerpo 6B5, por ejemplo Hz6B5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por

ejemplo un anticuerpo) comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor

de 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que tiene

10 al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una proteína

de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos alrededor de

85%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, al menos alrededor de 97% o al menos

alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:220. En algunas modalidades, una

proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena ligera que tiene al menos

15 alrededor de 85%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, al menos alrededor de 97%

o al menos alrededor de 99 % de identidad de secuencia con las SEQ ID NO:221. En algunas

modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que

tiene al menos alrededor de 95% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:220 y una región variable

de cadena ligera que tiene al menos alrededor de 95% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:221.

20 En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena

pesada que comprende SEQ ID NO:220 y/o una región variable de cadena ligera que comprende SEQ

ID NO:221. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de

cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende

SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una región

25 variable de cadena pesada que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:220 y una región variable de

cadena ligera que consiste esencialmente en la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una proteína

de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la SEQ ID NO:220

y una región variable de cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO:221. En algunas modalidades,

una proteína de unión a GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ

30 ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221.

- [00152] Como conocen los expertos en la técnica, los anticuerpos (y otros agentes de unión) pueden estar caracterizados por ensayos de agrupamiento de epítomos. El agrupamiento de epítomos se basa en inmunoensayos competitivos para caracterizar un conjunto de anticuerpos contra una proteína diana. Cada anticuerpo se analiza contra el resto de los anticuerpos en el conjunto para unirse con la diana en forma de pares para determinar si un anticuerpo bloquea la unión de un segundo anticuerpo con la diana. Después del análisis, cada anticuerpo tiene un perfil creado en función de los resultados del ensayo competitivo. Los anticuerpos con perfiles similares (por ejemplo, que bloquean o no bloquean anticuerpos similares) están “agrupados” juntos y se considera que se unen al mismo epítomo, un epítomo muy relacionado o un epítomo superpuesto. En algunas modalidades, los anticuerpos que se unen específicamente a GCGR se clasifican en un “agrupamiento de epítomos”. En algunas modalidades, un anticuerpo se clasifica en el agrupamiento de epítomos de los anticuerpos descritos en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo se clasifica en un agrupamiento de epítomos que comprende al menos un anticuerpo del grupo que consiste en: 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4 y 14E9.
- [00153] En algunas modalidades, las proteínas de unión a GCGR alternativas (por ejemplo, anticuerpos) compiten por unirse a GCGR con uno o más de los anticuerpos descritos en la presente. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) se une al mismo epítomo que uno de los anticuerpos descritos en la presente. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) se une a un epítomo superpuesto con un epítomo unido por uno de los anticuerpos descritos en la presente. Las proteínas de unión (por ejemplo, anticuerpos) que compiten con o se unen al mismo epítomo que un primer anticuerpo, por lo general demuestran propiedades funcionales similares.
- [00154] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite con un anticuerpo que comprende una, dos, tres, cuatro, cinco o todas las seis CDR de un anticuerpo definido en las Tablas 1-10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) compite con un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que se selecciona de las proporcionadas en las Tablas 1-10.
- [00155] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende: (a) una CDR1 de cadena pesada que

comprende GFTFTNHWLG (SEQ ID NO:1), una CDR2 de cadena pesada que comprende DIYPGGYYINYNEKFKG (SEQ ID NO:2), y una CDR3 de cadena pesada que comprende HTNYGSDY (SEQ ID NO:3); y (b) una CDR1 de cadena ligera que comprende RSSQSIVDSYGNTFLE (SEQ ID NO:4), una CDR2 de cadena ligera que comprende KVSNRLS (SEQ ID NO:5), y una CDR3 de cadena ligera que comprende FQGSHVPWT (SEQ ID NO:6). En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:27, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:28, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:29, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:30, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 31 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:32. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:53, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:54, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:55, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:56, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 31 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:32. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:73, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:74, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:75, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:76, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 77 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:78. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:99, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:100, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:101, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:102, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 103 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:104. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:124, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:125, una CDR3 de

cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:126, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:127, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:146, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:147, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:148, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:149, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:166, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:167, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:168, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:169, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 170 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:171. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:190, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:191, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:192, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:169, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:193. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:190, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:205, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:206, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:207, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 128 y una CDR3 de cadena ligera que comprende de SEQ ID NO:6.

[00156] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo, anticuerpo) compite por unirse a GCGR con un anticuerpo de referencia, donde el anticuerpo de referencia comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:26; (b) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID

- NO:221; (c) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:51 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:52; (d) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:71 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:72; (e) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:97 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:98; (f) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:122 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:123; (g) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:144 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:145; (h) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:164 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:165; (i) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:188 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:189; (j) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:203 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:204; y/o (k) una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:218 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:219.
- 5 [00157] En algunas modalidades, las proteínas de unión a GCGR descritas en la presente comprenden anticuerpos (por ejemplo anticuerpos de longitud completa) en los cuales al menos una o más de las regiones constantes fue modificada o eliminada. En algunas modalidades, los anticuerpos pueden comprender modificaciones a una o más de las tres regiones constantes de cadena pesada (CH1, CH2 o CH3) y/o a la región constante de la cadena ligera (CL). En algunas modalidades, la región constante de cadena pesada de los anticuerpos modificados comprende al menos una región constante humana. En algunas modalidades, la región constante de cadena pesada de los anticuerpos modificados comprende más de una región constante humana. En algunas modalidades, las modificaciones de la región constante comprenden adiciones, supresiones o sustituciones de uno o más aminoácidos en una o más regiones. En algunas modalidades, una o más regiones se suprimen parcial o totalmente de las regiones constantes de los anticuerpos modificados. En algunas modalidades, se eliminó todo el dominio CH2 de un anticuerpo (construcciones Δ CH2). En algunas modalidades, una región constante eliminada se reemplaza con un espaciador de aminoácidos corto que proporciona parte de la flexibilidad molecular típicamente transmitida por la región constante ausente. En algunas modalidades, un anticuerpo modificado comprende un dominio CH3 directamente fusionado con la región bisagra del anticuerpo. En algunas modalidades, un anticuerpo modificado comprende un espaciador peptídico insertado entre la región bisagra y los dominios CH2 y/o CH3 modificados.
- 10
15
20
25
30

- [00158] Se ha constatado en la técnica que las una o más regiones constantes de un anticuerpo intervienen en varias funciones efectoras. Por ejemplo, la unión del componente C1 de complemento a la región Fc de los anticuerpos IgG o IgM (unidos al antígeno) activa el sistema complementario. La activación del complemento es importante en la opsonización y lisis de patógenos celulares. La
- 5 activación del complemento estimula también la respuesta inflamatoria y puede estar implicada en la hipersensibilidad autoinmunitaria. Además, la región Fc de un anticuerpo puede unirse a una célula que exprese un receptor Fc (FcR). Existen varios receptores Fc que son específicos para diferentes clases de anticuerpos, incluyendo IgG (receptores gamma), IgE (receptores epsilon), IgA (receptores alfa) e IgM (receptores mu). La unión del anticuerpo a los receptores Fc sobre las superficies celulares desencadena
- 10 una cantidad de respuestas biológicas importantes y diversas que incluyen la inmersión y destrucción de partículas recubiertas por anticuerpos, depuración de complejos inmunes, lisis de células objetivo recubiertas por anticuerpos mediante linfocitos citolíticos (denominada citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo o ADCC), liberación de mediadores inflamatorios, transferencia de placenta y control de la producción de inmunoglobulina.
- 15 [00159] En algunas modalidades, un anticuerpo comprende una región Fc variante. Las secuencias de aminoácidos de la región Fc de IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4 humanas son conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo IgG1 humana- SEQ ID NO:230). Las regiones Fc con variaciones de aminoácidos fueron identificadas en anticuerpos nativos. En algunas modalidades, una región Fc variante se diseña con sustituciones en posiciones de aminoácidos específicas en comparación con una
- 20 región Fc nativa (por ejemplo, SEQ ID NO:231 y SEQ ID NO:232).
- [00160] En algunas modalidades, los anticuerpos modificados proporcionan funciones efectoras alteradas que, a su vez, afectan el perfil biológico del anticuerpo administrado. Por ejemplo, en algunas modalidades, la eliminación o inactivación (a través de mutaciones puntuales u otros medios) de una región constante puede reducir la unión del receptor Fc del anticuerpo modificado circulante. En
- 25 algunas modalidades, las modificaciones de la región constante aumentan la semivida sérica del anticuerpo. En algunas modalidades, las modificaciones de la región constante reducen la semivida sérica del anticuerpo. En algunas modalidades, las modificaciones de región constante potencian o aumentan la ADCC y/o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) del anticuerpo. En algunas modalidades, las modificaciones de la región constante reducen o retiran la ADCC y/o la CDC
- 30 del anticuerpo. Por ejemplo, sustituciones de aminoácidos específicas en una región Fc de IgG1 humana con los residuos correspondientes de IgG2 o IgG4 pueden reducir las funciones efectoras (por

ejemplo, ADCC y CDC) en el anticuerpo modificado. Entonces, en algunas modalidades, un anticuerpo no tiene una o más funciones efectoras. En algunas modalidades, el anticuerpo no tiene ninguna actividad ADCC y/o actividad CDC. En algunas modalidades, el anticuerpo no se une a un receptor Fc ni a factores de complemento. En algunas modalidades, el anticuerpo no tiene función efectora. En algunas modalidades, se modifica la región constante para eliminar los enlaces disulfuro o los restos oligosacáridos. En algunas modalidades, la región constante está modificada para agregar/sustituir uno o más aminoácidos para proporcionar, por ejemplo, uno o más sitios de unión a citoxina o carbohidrato. Al respecto, puede ser posible alterar la actividad o función efectora proporcionada por una secuencia o región específica mientras se mantiene sustancialmente la estructura, actividad de unión y otras características deseadas del anticuerpo modificado.

[00161] Se puede hacer modificaciones a la región constante de anticuerpos descritos en la presente usando técnicas de modificación genética molecular o bioquímica conocidas. En algunas modalidades, pueden prepararse variantes de anticuerpo mediante la introducción de cambios de nucleótidos apropiados en el ADN codificante y/o mediante síntesis del anticuerpo o polipéptido deseado.

[00162] La presente descripción además abarca variantes y equivalentes adicionales que son básicamente homólogos con los anticuerpos quiméricos, monoclonales, recombinantes, humanizados y humanos, o fragmentos de anticuerpo de estos, descritos en la presente. En algunas modalidades, puede que sea deseable mejorar la afinidad de unión del anticuerpo. En algunas modalidades, puede ser deseable modular otras propiedades biológicas del anticuerpo, que incluyen, de forma no taxativa, la especificidad, termoestabilidad, nivel de expresión, funciones efectoras, glicosilación, inmunogenicidad y/o solubilidad. Los expertos en la técnica apreciarán que los cambios en algunos aminoácidos pueden alterar las modificaciones postraduccionales del anticuerpo, tales como cambiar la cantidad o posición de los sitios de glicosilación o alterar las características de sujeción de la membrana.

[00163] Las variaciones pueden ser una sustitución, eliminación o inserción de uno o más nucleótidos que codifican el anticuerpo o polipéptido que tiene como resultado un cambio en la secuencia de aminoácidos en comparación con el anticuerpo nativo o la secuencia de polipéptidos. Las sustituciones de aminoácidos pueden ser el resultado de reemplazar un aminoácido con otro aminoácido con propiedades estructurales y/o químicas similares, tal como el reemplazo de una leucina con una serina, por ejemplo, reemplazos de aminoácidos conservadores. Las inserciones o eliminaciones pueden encontrarse opcionalmente en el intervalo de alrededor de 1 a 5 aminoácidos. En algunas modalidades, la sustitución, eliminación o inserción comprende menos de 25 sustituciones de aminoácido, menos de

20 sustituciones de aminoácido, menos de 15 sustituciones de aminoácido, menos de 10 sustituciones de aminoácido, menos de 5 sustituciones de aminoácido, menos de 4 sustituciones de aminoácido, menos de 3 sustituciones de aminoácido o menos de 2 sustituciones de aminoácido con respecto a la molécula original. Se pueden determinar variantes en la secuencia de aminoácidos que son biológicamente útiles y/o relevantes haciendo sistemáticamente inserciones, eliminaciones o sustituciones en la secuencia y analizando las proteínas variantes resultantes para determinar la actividad en comparación con la proteína original.

[00164] En algunas modalidades, las variantes pueden incluir adición de residuos de aminoácidos en el extremo terminal carboxi y/o amino del anticuerpo o polipéptido. La longitud de los residuos de aminoácidos adicionales puede variar de un residuo a cien o más residuos. En algunas modalidades, una variante comprende un residuo de metionilo de extremo N. En algunas modalidades, la variante comprende una proteína/un polipéptido adicional, es decir, una proteína de fusión. En algunas modalidades, una variante comprende una etiqueta y/o proteína detectable (p. ej., una enzima).

[00165] En algunas modalidades, un residuo de cisteína no implicado en el mantenimiento de la conformación adecuada de un anticuerpo puede estar sustituido o eliminado para modular las características del anticuerpo, por ejemplo, para mejorar la estabilidad y/o prevenir reticulación de disulfuro aberrante. Por el contrario, en algunas modalidades, uno o más residuos de cisteína pueden agregarse para crear uno o más enlaces disulfuro para mejorar la estabilidad.

[00166] En algunas modalidades, un anticuerpo de la presente descripción está “desinmunizado”. La desinmunización de los anticuerpos generalmente consiste en introducir mutaciones de aminoácidos específicos (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones, adiciones) para retirar los epítopos de células T sin reducir considerablemente la afinidad de unión u otras actividades deseadas del anticuerpo.

[00167] Los polipéptidos o anticuerpos de variante descritos en la presente se pueden generar usando métodos conocidos en la técnica, que incluyen de modo no taxativo, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis de detección de alanina y mutagénesis de PCR.

[00168] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR descrita en la presente está químicamente modificada. En algunas modalidades, una proteína de unión es un anticuerpo que fue modificado químicamente por glicosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivatización por grupos protectores/bloqueantes conocidos, escisión proteolítica, y/o enlace con otra proteína. Cualquiera de varias modificaciones químicas se puede llevar a cabo mediante técnicas conocidas.

[00169] La presente descripción comprende proteínas de unión construidas en estructuras no inmunoglobulina, donde las proteínas se unen al mismo epítipo o esencialmente el mismo epítipo que un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, una proteína de unión basada en no inmunoglobulina es una proteína que compite con un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente en un ensayo de unión competitiva. En algunas modalidades, una proteína de unión alternativa comprende una proteína de andamiaje. Generalmente, las proteínas de andamiaje se pueden asignar a uno de los tres grupos en función de la arquitectura de su estructura: (1) andamiajes que consisten en hélices α ; (2) pequeños andamiajes con algunas estructuras secundarias o una arquitectura irregular de hélices α y láminas β ; y (3) andamiajes que consisten predominantemente en láminas β .

Las proteínas de andamiaje incluyen de modo no taxativo, anticalinas, que se basan en el andamiaje de lipocalina; adnectinas, que se basan en el 10º dominio de fibronectina humana tipo 3; aficuerpos, que se basan en el dominio B en la región de unión a Ig de la proteína A *Staphylococcus aureus*; darpinas, que se basan en las proteínas de dominio de repetición de anquirina; fynomers, que se basan en el dominio SH3 de la proteína cinasa Fyn humana; afitinas, que se basan en Sac7d de *Sulfolobus acidocaldarius*; afilinas, que se basan en γ -B-cristalina humana o ubiquitina humana; avímeros, que se basan en los dominios A de las proteínas del receptor de membrana; knotinas (miniproteínas de nudo de cisteína), que se basan en un pliegue de proteína de cadena β antiparalela de 30 aminoácidos estable; y andamiajes de inhibidor de dominio Kunitz, que se basan en una estructura que contiene tres enlaces disulfuro y tres bucles. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende una o más CDR de un anticuerpo definido en las Tablas 1-10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 1. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 1. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende la CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 1. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 2. En algunas

modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 2. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende la CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 2. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 3. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 3. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende la CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 3. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 4. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 4. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende la CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 4. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende la CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 5. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CD3 de cadena

pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 6. En algunas modalidades, una proteína de unión a

5 GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende la CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 6. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 7. En algunas

10 modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 7. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende la CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de

15 la Tabla 7. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 8. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y

20 CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 8. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende la CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 8. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 9. En algunas

25 modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende la CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de

30 la Tabla 9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de

andamiaje modificada genéticamente que comprende los ejemplos de CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada y los ejemplos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de la Tabla 10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Kabat y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Kabat de la Tabla 10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende la CDR1, CDR2 y CD3 de cadena pesada de Chothia y la CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de Chothia de la Tabla 10. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR comprende una proteína de andamiaje modificada genéticamente que comprende las seis CDR del anticuerpo 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, o 14E9.

[00170] En general, las interacciones antígeno-anticuerpo son no covalentes y reversibles, formadas por una combinación de enlaces hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, fuerzas electroestáticas y van der Waals. Al describir la fuerza de un complejo antígeno-anticuerpo, se menciona normalmente afinidad y/o aidez. La unión de un anticuerpo con su antígeno es un proceso reversible, y la afinidad de la unión se reporta típicamente como una constante de disociación de equilibrio (K_D). K_D es la relación de una velocidad de disociación (k_{off}) del anticuerpo (cuán rápido se disocia de su antígeno) con la velocidad de asociación (k_{on}) del anticuerpo (cuán rápido se une con su antígeno). En algunas modalidades, los valores de K_D se determinan midiendo las velocidades de k_{on} y k_{off} de una interacción antígeno/anticuerpo específica y luego usando una relación de esos valores para calcular el valor de K_D . Los valores de K_D se pueden usar para evaluar y clasificar el orden la fuerza de interacciones anticuerpo/antígeno individuales. Cuánto más bajo es la K_D de un anticuerpo, más alta es la afinidad del anticuerpo para su diana. La aidez proporciona una medición de la fuerza global de un complejo anticuerpo-antígeno. Depende de tres parámetros importantes: (i) afinidad del anticuerpo con el epítipo, (ii) valencia de anticuerpo y antígeno, y (iii) disposición estructural de las partes que interactúan.

[00171] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) se une con GCGR con una constante de disociación (K_D) de alrededor de 1 μ M o menos, alrededor de 100 nM o menos, alrededor de 40 nM o menos, alrededor de 20 nM o menos, alrededor de 10 nM o menos, alrededor de 1 nM o menos, alrededor de 0,1 nM o menos, 50 pM o menos, 10 pM o menos, o 1 pM o menos. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une con GCGR con una K_D de alrededor de 20 nM o menos. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une con GCGR

con una K_D de alrededor de 10 nM o menos. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une con GCGR con una K_D de alrededor de 1 nM o menos. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une con GCGR con una K_D de alrededor de 0,5 nM o menos. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une con GCGR con una K_D de alrededor de 0,1 nM o menos. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une con GCGR con una K_D de alrededor de 50 pM o menos. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une con GCGR con una K_D de alrededor de 25 pM o menos. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une con GCGR con una K_D de alrededor de 10 pM o menos. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se une con GCGR con una K_D de alrededor de 1 pM o menos. En algunas modalidades, la constante de disociación de la proteína de unión (por ejemplo un anticuerpo) con GCGR es la constante de disociación determinada usando una proteína de fusión GCGR que comprende al menos una porción o fragmento de GCGR inmovilizado en un chip Biacore. En algunas modalidades, la constante de disociación de la proteína de unión (por ejemplo un anticuerpo) con GCGR es la constante de disociación determinada usando el dominio extracelular de GCGR (o una porción/un fragmento del dominio extracelular) inmovilizado en un chip Biacore. En algunas modalidades, la constante de disociación de la proteína de unión (por ejemplo un anticuerpo) con GCGR es la constante de disociación determinada usando la proteína de unión capturada por un anticuerpo IgG antihumano en un chip Biacore y GCGR soluble o un fragmento de este.

[00172] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) se une con GCGR con una concentración eficaz media máxima (EC50) de alrededor de 1 μ M o menos, alrededor de 100 nM o menos, alrededor de 40 nM o menos, alrededor de 20 nM o menos, alrededor de 10 nM o menos, alrededor de 1 nM o menos, o alrededor de 0,1 nM o menos. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une con GCGR con una EC50 de alrededor de 1 μ M o menos, alrededor de 100 nM o menos, alrededor de 40 nM o menos, alrededor de 20 nM o menos, alrededor de 10 nM o menos, alrededor de 1 nM o menos, o alrededor de 0,1 nM o menos. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se une con GCGR de ratón y/o GCGR de humano con una EC50 de alrededor de 40 nM o menos, alrededor de 20 nM o menos, alrededor de 10 nM o menos, alrededor de 1 nM o menos, o alrededor de 0,1 nM o menos.

[00173] Las proteínas de unión (p. ej., anticuerpos) descritos en la presente se pueden producir mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Estos métodos varían desde los métodos directos de síntesis de proteínas a la construcción de secuencias de ADN que codifican secuencias de

polipéptidos y expresan dichas secuencias en un hospedador adecuado. En algunas modalidades, se construye una secuencia de ADN utilizando tecnología recombinante al aislar o sintetizar una secuencia de ADN que codifica una proteína de tipo salvaje de interés. Opcionalmente, la secuencia se puede mutagenizar la secuencia por medio de mutagénesis de sitio dirigido para proporcionar variantes

5 funcionales de ella. En algunas modalidades, se construye una secuencia de ADN que codifica un polipéptido de interés mediante síntesis química utilizando un sintetizador de oligonucleótidos. Se pueden designar oligonucleótidos de acuerdo a la secuencia de aminoácidos del polipéptido deseado y al seleccionar aquellos codones que son favorecidos en la célula hospedadora en la que se producirá el polipéptido recombinante de interés. Se pueden emplear métodos estándar para sintetizar una secuencia

10 de polinucleótidos que codifica un polipéptido aislado de interés. Por ejemplo, una secuencia completa de aminoácidos puede ser utilizada para construir un gen retrotraducido. Además, se puede sintetizar un oligómero de ADN que contiene una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido aislado en particular. Por ejemplo, se pueden sintetizar y luego ligar varios oligonucleótidos pequeños que codifican partes del polipéptido deseado. Típicamente, los oligonucleótidos individuales contienen 5' o

15 3' excedentes para ensamblaje adicional.

[00174] Una vez ensamblados (por medio de síntesis, mutagénesis dirigida al sitio u otro método), las secuencias de polinucleótidos que codifican un polipéptido particular de interés se insertarán en un vector de expresión y se unirán operativamente a una secuencia de control de expresión adecuada para la expresión de la proteína en un hospedador deseado. Se puede confirmar el ensamblaje adecuado por

20 medio de secuenciación de nucleótidos, mapeo enzimático de restricción y/o expresión de una polipéptido biológicamente activo en un hospedador adecuado. Tal como conocen los expertos en la técnica, para obtener niveles elevados de expresión de un gen transfectado en un hospedador, el gen debe encontrarse operativamente unido a las secuencias de control de expresión transcripcional y traducciona

25 [00175] En algunas modalidades, se utilizan vectores de expresión recombinante para amplificar y expresar los anticuerpos que codifican ADN, o fragmentos de estos, contra GCGR humano. Por ejemplo, los vectores de expresión recombinante pueden ser construcciones reproducibles de ADN que tienen fragmentos de ADN sintético o derivados de ADNc que codifican una cadena de polipéptidos de una proteína de unión a GCGR, tal como un anticuerpo anti-GCGR, o un fragmento de unión al

30 antígeno de este, operativamente enlazado a elementos adecuados de regulación transcripcional y/o traducciona

que derivan de genes de mamíferos, microbios, virales o de insectos. En general, una

unidad de transcripción comprende un ensamblaje de (1) un elemento o elementos genéticos que desempeñan un rol regulador en la expresión génica, por ejemplo, promotores o potenciadores de transcripción, (2) una secuencia estructural o codificante que se transcribe en ARNm y se traduce en una proteína y (3) secuencias adecuadas de iniciación y terminación de transcripción y traducción. Los

5 elementos de regulación pueden incluir una secuencia operadora para controlar la transcripción. Asimismo se puede incorporar adicionalmente la capacidad de replicarse en un hospedador, normalmente otorgada por un origen de replicación, y un gen de selección para facilitar el reconocimiento de transformadores. Las regiones de ADN se encuentran "operativamente unidas" cuando están relacionadas funcionalmente entre sí. Por ejemplo, el ADN de un péptido de señal (líder

10 de secreción) se encuentra operativamente unido al ADN de un polipéptido si se expresa como precursor que participa en la secreción del polipéptido; un promotor está operativamente unido a una secuencia codificante si controla la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión a un ribosoma se encuentra operativamente unido a una secuencia codificante si se encuentra ubicado como para permitir la traducción. En algunas modalidades, los elementos estructurales destinados a ser utilizados en los

15 sistemas de expresión de levadura incluyen una secuencia líder que permite la secreción extracelular de proteínas traducidas por una célula hospedadora. En algunas modalidades, en situaciones donde la proteína recombinante se expresa sin una secuencia líder o de transporte, un polipéptido puede incluir un residuo de metionina de extremo N. Opcionalmente dicho residuo se puede escindir posteriormente a partir de la proteína de expresión recombinante para proporcionar un producto final.

20 [00176] La elección de secuencia de control de expresión y vector de expresión dependerá generalmente de la elección del hospedador. Se puede emplear una amplia variedad de combinaciones de vector/hospedador de expresión. Los vectores de expresión útiles para hospedadores eucariotas incluyen, por ejemplo, vectores que comprenden secuencias de control de expresión de SV40, virus de papiloma bovino, adenovirus y citomegalovirus. Los vectores de expresión útiles para hospedadores

25 bacterianos incluyen plásmidos bacterianos conocidos, tales como plásmidos de E. coli, que incluyen pCR1, pBR322, pMB9 y sus derivados y plásmidos de rango más amplio de hospedador, tal como M13 y otros fagos filamentosos de ADN de cadena simple.

[00177] Las proteínas de unión a GCGR (por ejemplo anticuerpos) de la presente descripción se pueden expresar a partir de uno o más vectores. Por ejemplo, en algunas modalidades, un polipéptido

30 de cadena pesada se expresa con un vector y un polipéptido de cadena ligera se expresa con un segundo

vector. En algunas modalidades, un polipéptido de cadena pesada y un polipéptido de cadena ligera se expresan con un vector.

[00178] Las células hospedadoras adecuadas para expresión de una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) o una proteína GCGR o fragmento de esta para usar como antígeno) o
5 inmunógeno incluyen células procariotas, células de levadura, células de insecto o eucariotas superiores bajo el control de promotores adecuados. Las procariotas incluyen organismos gram-negativos o gram-positivos, por ejemplo, *E. coli* o *Bacillus*. Las células eucariotas superiores incluyen líneas celulares de origen mamífero establecidas tal como se describe en la presente. También podrían utilizarse sistemas de traducción libre de células. Se conocen en la técnica vectores de expresión y clonación adecuados
10 para usar con hospedadores celulares de mamífero, levadura, hongos y bacterias así como métodos de producción de proteínas que incluyen producción de anticuerpos.

[00179] Varios sistemas de cultivo de mamífero se pueden usar para expresar polipéptidos recombinantes. Se puede desear la expresión de proteínas recombinantes en células de mamífero debido a que dichas proteínas generalmente se encuentran correctamente plegadas, adecuadamente
15 modificadas y son biológicamente funcionales. Los ejemplos de líneas celulares hospedadoras de mamíferos incluyen, de modo no taxativo, líneas celulares de COS-7 (derivada de riñón de mono), L-929 (derivada de fibroblastos murino), C127 (derivada de tumor mamario murino), 3T3 (derivada de fibroblastos murino), CHO (derivada de ovario de hámster chino), HeLa (derivada de cáncer de cuello de útero humano), BHK (derivada de fibroblastos de riñón de hámster), HEK-293 (derivada de riñón
20 embrionario humano) y variantes de estos. Los vectores de expresión de mamíferos pueden comprender elementos no transcritos tales como un origen de replicación, un promotor y un potenciador adecuados unidos al gen a ser expresado y otras secuencias flanqueantes 5' o 3' no transcritas, y otras secuencias 5' o 3' no traducidas tales como sitios de unión al ribosoma, un sitio de poliadenilación, sitios donantes y aceptores de corte y empalme y secuencias de terminación de transcripción.

[00180] La expresión de proteínas recombinantes en sistema de cultivo de células de insectos (por ejemplo baculovirus) también ofrece un método sólido para producir proteínas biológicamente
25 funcionales y correctamente plegadas. Los sistemas de baculovirus para la producción de proteínas heterólogas en células de insectos son conocidos por los expertos en la técnica.

[00181] Entonces, la presente descripción proporciona células que comprenden las proteínas de unión
30 a GCGR descritas en la presente. En algunas modalidades, las células producen las proteínas de unión a GCGR descritas en la presente. En algunas modalidades, las células producen un anticuerpo. En

algunas modalidades, las células producen un anticuerpo que se une a GCGR humano. En algunas modalidades, las células producen un anticuerpo que se une a GCGR de cyno. En algunas modalidades, las células producen un anticuerpo que se une a GCGR humano o GCGR de cyno. En algunas modalidades, las células producen un anticuerpo denominado 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, o 14E9. En algunas modalidades, las células producen un anticuerpo denominado 6B5. En algunas modalidades, las células producen una versión humanizada del anticuerpo 6B5, denominado Hz6B5. En algunas modalidades, la célula es una célula de hibridoma. En algunas modalidades, la célula es una célula de mamífero. En algunas modalidades, la célula es una célula procariota. En algunas modalidades, la célula es una célula eucariota.

10 [00182] Las proteínas producidas por una célula hospedadora se pueden purificar de acuerdo con cualquier método adecuado. Los métodos estándar incluyen cromatografía (por ejemplo, cromatografía de intercambio iónico, de afinidad y de exclusión molecular), centrifugación, solubilidad diferencial o mediante cualquier otra técnica estándar de purificación de proteínas. Las etiquetas de afinidad, tales como hexahistidina, dominio de unión a maltosa, secuencia de recubrimiento de influenza y glutatión S-transferasa, pueden unirse a la proteína para permitir una fácil purificación al pasar por una columna de afinidad adecuada. La cromatografía por afinidad usada para purificar inmunoglobulinas puede incluir cromatografía de proteína A, proteína G y proteína L. Las proteínas aisladas se pueden caracterizar físicamente usando tales técnicas como proteólisis, cromatografía de exclusión por tamaño (SEC), espectrometría de masas (MS), resonancia magnética nuclear (NMR), isoelectroenfoque (IEF), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y cristalografía de rayos X. La pureza de proteínas aisladas se puede determinar usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica incluidas de modo no taxativo, SDS-PAGE, SEC, electroforesis en gel capilar, IEF, y isoelectroenfoque capilar (cIEF).

25 [00183] En algunas modalidades, se puede concentrar los sobrenadantes de los sistemas de expresión que secretan proteína recombinante en el medio de cultivo utilizando un filtro de concentración de proteínas comercialmente disponible, por ejemplo, una unidad de ultrafiltración Amicon® o Millipore Pellicon®. Luego de la etapa de concentración, se puede aplicar el concentrado a una matriz de purificación adecuada. En algunas modalidades, se puede utilizar una resina de intercambio aniónico, por ejemplo, una matriz o sustrato con grupos dietilaminoetil (DEAE) laterales. Las matrices pueden ser acrilamida, agarosa, dextrano, celulosa u otros tipos utilizados normalmente en la purificación de proteínas. En algunas modalidades, puede ser utilizada una etapa de intercambio catiónico. Los

intercambiadores catiónicos adecuados incluyen varias matrices insolubles que comprenden grupos sulfopropilo o carboximetilo. En algunas modalidades, se puede utilizar un medio de hidroxiapatita incluyendo, de manera no taxativa, cerámica hidroxiapatita (CHT). En algunas modalidades, se pueden emplear uno o más pasos de HPLC de fase inversa utilizando medio hidrofóbico RP-HPLC, por ejemplo, gel de sílice con cadenas laterales metilo u otros grupos alifáticos, para purificar adicionalmente una proteína recombinante. En algunas modalidades, la cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC) se usa para separar proteínas recombinantes en función de su hidrofobicidad. HIC una técnica de separación útil para purificar proteínas mientras se mantiene la actividad biológica debido al uso de condiciones y matrices que operan en condiciones menos desnaturalizantes que algunas otras técnicas. Algunas o todas las etapas antemencionadas de purificación pueden ser empleadas, en varias combinaciones, para obtener una proteína recombinante homogénea.

[00184] Las proteínas de unión a GCGR de la presente descripción se pueden analizar para conocer sus propiedades físicas/químicas y/o actividades biológicas a través de diversos ensayos conocidos en la técnica. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo anti-GCGR) se analiza para determinar su capacidad de unirse a GCGR. Ensayos de unión incluyen de modo no taxativo Biacore, ELISA y FACS.

[00185] En algunas modalidades, los anticuerpos generados contra GCGR se caracterizan en función de sus propiedades de unión. En algunas modalidades, los anticuerpos se agrupan en función del epítipo al que cada anticuerpo individual reconoce y/o se une, un proceso llamado “agrupamiento de epítipos”. En general, en el agrupamiento de epítipos se analizan anticuerpos de forma combinatoria en pares y anticuerpos que compiten entre sí (es decir, se unen a los mismos epítipos o diferentes) se agrupan en grupos. Por ejemplo, en un ensayo de agrupamiento, un primer anticuerpo se inmoviliza en una superficie y una solución premezclada de un segundo anticuerpo y proteína diana/antígeno se hace fluir sobre el primer anticuerpo inmovilizado. En tándem, la proteína diana/antígeno está inmovilizada en una superficie y los dos anticuerpos se hacen fluir sobre el antígeno inmovilizado y compiten para unirse con la proteína diana/antígeno inmovilizado. En cada una de estas técnicas, se pueden identificar los anticuerpos que se bloquean entre sí. Se crea un perfil de bloqueo competitivo para cada anticuerpo con relación al resto de los anticuerpos. Los resultados determinan en qué grupo se coloca cada anticuerpo. Métodos de alto rendimiento de agrupamiento de epítipos son conocidos en la técnica y permiten el análisis y caracterización de grandes cantidades de anticuerpos dentro de un período corto de tiempo. Los anticuerpos que se unen a epítipos similares por lo general comparten funciones

similares. Por el contrario, los anticuerpos que se unen a diferentes epítomos pueden tener diferentes actividades funcionales.

[00186] El mapeo de epítomos es el proceso de identificación del sitio de unión (por ejemplo, epítomo) en una proteína diana donde se une un anticuerpo (u otro agente de unión). Se conoce en la técnica una
 5 variedad de métodos para mapear sitios de unión y/o epítomos en proteínas diana. Estos métodos incluyen mutagénesis incluidos de modo no taxativo, mutagénesis aleatoria, mutagénesis dirigida al sitio, y mutagénesis de detección de alanina; detección de dominio o fragmento; detección de péptidos (por ejemplo tecnología Pepscan); métodos de visualización (por ejemplo, visualización de fagos, visualización microbiana, y visualización de ribosomas/ARNm); métodos que implican proteólisis y
 10 espectroscopía de masas; y determinación estructural (por ejemplo cristalografía de rayos X y NMR).

[00187] En algunas modalidades, los anticuerpos anti-GCGR se caracterizan por ensayos que incluyen, de modo no taxativo, secuenciación de extremo N, análisis de aminoácidos, cromatografía líquida de alta presión (HPLC), espectrometría de masas, cromatografía de intercambio de iones y digestión de papaína.

[00188] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo anti-GCGR) se analiza para determinar su capacidad de modular la actividad de GCGR. En algunas modalidades, se proporcionan ensayos para identificar anticuerpos anti-GCGR que potencian la actividad de GCGR. En algunas modalidades, se proporcionan ensayos para identificar anticuerpos anti-GCGR que inhiben la actividad de GCGR. AMP cíclica (cAMP) es uno de los mediadores intracelulares de GPCR más
 15 importantes. En muchos tipos celulares, la producción de cAMP resulta de la regulación de adenilato ciclasa por la subunidad $G\alpha$ de una proteína G. Por ejemplo, la activación de GCGR por glucagón resulta en la producción de cAMP. En algunas modalidades, la activación de GCGR se puede evaluar ensayando la producción de cAMP y a su vez, los antagonistas de GCGR se pueden analizar para determinar su capacidad de inhibir la producción de cAMP. Por ejemplo, en algunas modalidades, las
 20 células se preparan y administran en placas y luego se incuban con una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo anti-GCGR). Después de un período de tiempo apropiado, la mezcla de proteína de unión a GCGR/célula se incuba con glucagón. Finalmente, los niveles de cAMP se determinan en las células tratadas con las proteínas de unión a GCGR y se comparan con los niveles de cAMP en células de control apropiadas. En algunas modalidades, se determina la IC₅₀ de un antagonista de
 25 GCGR (por ejemplo un anticuerpo anti-GCGR). "IC₅₀" se refiere a la concentración inhibitoria

máxima media de un agente y es una medición de la eficacia del agente en la inhibición de una función biológica o bioquímica específica.

[00189] La presente descripción también proporciona conjugados que comprenden cualquiera de las proteínas de unión a GCGR descritas en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-GCGR se une con una segunda molécula. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-GCGR se 5 conjuga a un agente o resto citotóxico. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-GCGR se conjuga a un agente o resto citotóxico para formar un ADC (conjugado de anticuerpo y fármaco). En algunas modalidades, el agente citotóxico es un agente quimioterapéutico que incluye de modo no taxativo, metotrexato, adriamicina, doxorubicina, malfalán, mitomicina C, clorambucilo, duocarmicina, daunorrubicina, pirrolobenzodiazepinas (PBD) u otros agentes intercalantes. En algunas modalidades, el agente citotóxico es un inhibidor microtubular que incluye de modo no taxativo auristatinas, maitansinoides (por ejemplo DMI y DM4) y tubulisinas. En algunas modalidades, el agente citotóxico es una toxina activa enzimáticamente de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de 10 estos, que incluyen de modo no taxativo, cadena A de difteria, fragmentos activos no de unión de toxina de difteria, cadena A de exotoxina, cadena A de ricina, cadena A de abrina, cadena A de modicina, alfa-sarcina, proteínas Aleurites fordii, proteínas diantina, proteínas Phytolaca americana (PAPI, PAPII y PAP-S), inhibidor de momordica charantia, curcina, crotina, inhibidores de sapaonaria officinalis, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, enomicina y tricotecenos. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) está conjugado con una o 15 más toxinas de molécula pequeña, tales como calicheamicinas, maitansinoides, tricotenos, y CC1065. También se puede usar un derivado de cualquiera de estas toxinas, siempre que el derivado retenga actividad citotóxica.

[00190] Se pueden hacer conjugados que comprenden una proteína (por ejemplo un anticuerpo) usando cualquier método conocido en la técnica. En algunas modalidades, los conjugados pueden 25 realizarse utilizando diversos agentes de acoplamiento de proteína bifuncional tales como N-succinimidil-3-(2-piridilditiol) propionato (SPDP), iminotiolano (IT), derivados bifuncionales de imidoésteres (tales como dimetil adipimidato HCL), ésteres activos (tales como suberato de disuccinimidilo), aldehídos (tales como glutaraldehído), compuestos de bis-azido (tales como bis (p-azidobenzoyl) hexandiamina), derivados de bis-diazonio (tales como bis-(p-diazoniobenzoyl)- 30 etilendiamina), diisocianatos (tales como tolieno 2,6-diisocianato), y compuestos de flúor bis-activos (tales como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzeno).

[00191] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo anti-GCGR) está conjugada con una sustancia o molécula detectable que permite que la proteína se use para diagnóstico y/o detección. La sustancia detectable se puede seleccionar de un grupo que incluye de modo no taxativo, enzimas, tales como la peroxidasa del rábano picante, fosfatasa alcalina, beta galactosidasa, y acetilcolinesterasa; grupos prostéticos, tales como estreptavidina/biotina y avidina/biotina; materiales fluorescentes, tales como umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo y ficoeritrina; materiales bioluminiscentes, tales como luciferasa, luciferina y aecuorina; materiales quimioluminiscentes, tales como luminol y acridinio; materiales radioactivos, tales como ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I , ^{121}I , ^{14}C , ^{35}S , ^3H , ^{115}In , ^{113}In , ^{112}In , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Ti , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{103}Pd , ^{99}Mo , ^{133}Xe , ^{18}F , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{142}Pr , ^{105}Rh , ^{97}Ru , ^{68}Ge , ^{57}Co , ^{65}Zn , ^{85}Sr , ^{32}P , ^{153}Gd , ^{169}Yb , ^{51}Cr , ^{54}Mn , ^{75}Se , ^{113}Sn , ^{67}Cu , ^{212}Bi , y ^{117}Sn ; metales que emiten positrones; y iones metálicos paramagnéticos no radiactivos.

[00192] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo anti-GCGR) descrita en la presente se puede conjugar con un segundo anticuerpo para formar un heteroconjugado de anticuerpo.

[00193] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo anti-GCGR) descrita en la presente se puede unir con un soporte sólido y usar en inmunoensayos o para purificación del antígeno diana. Dichos soportes sólidos incluyen, de modo no taxativo, vidrio, celulosa, poliacrilamida, nylon, poliestireno, cloruro de polivinilo o polipropileno.

III. Polinucleótidos

[00194] En algunas modalidades, la descripción comprende polinucleótidos que comprenden polinucleótidos que codifican una proteína de unión a GCGR descrita en la presente. El término "polinucleótidos que codifican un polipéptido" comprende un polinucleótido que incluye únicamente secuencias de codificación para el polipéptido, así como también un polinucleótido que incluye secuencias de codificación y/o no codificantes adicionales. Los polinucleótidos de la descripción pueden encontrarse en forma de ARN o en forma de ADN. ADN incluye ADNc, ADN genómico y ADN sintético, y puede ser de cadena doble o de cadena simple, y, si es de cadena simple puede ser la cadena codificante o la no codificante (antisentido).

[00195] En algunas modalidades, un polinucleótido comprende un polinucleótido (p.ej., una secuencia de nucleótidos) que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:220, 221, 25, 26, 51, 52, 71, 72, 97, 98, 122, 123, 144, 145, 164, 165, 188, 189, 203, 204, 218, y 219. En algunas modalidades, un polinucleótido comprende un polinucleótido (p.ej., una secuencia de nucleótidos) que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:233, 234, 235, y 236. En algunas modalidades, un polinucleótido comprende un polinucleótido (p.ej., una secuencia de nucleótidos) que codifica un polipéptido que comprende más de una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 220, 221, 25, 26, 51, 52, 71, 72, 97, 98, 122, 123, 144, 145, 164, 165, 188, 189, 203, 204, 218, y 219. En algunas modalidades, un polinucleótido comprende un polinucleótido (p.ej., una secuencia de nucleótidos) que codifica un polipéptido que comprende más de una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 233, 234, 235, y 236. En algunas modalidades, un polinucleótido comprende un polinucleótido (p. ej., secuencias de nucleótidos) que codifica un polipéptido que comprende la SEQ ID NO:233 y SEQ ID NO:235. En algunas modalidades, un polinucleótido comprende un polinucleótido (p. ej., secuencias de nucleótidos) que codifica un polipéptido que comprende la SEQ ID NO:234 y SEQ ID NO:236.

[00196] En algunas modalidades, un polinucleótido comprende un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos al menos alrededor de 80% idéntica, al menos alrededor de 85% idéntica, al menos alrededor de 90% idéntica, al menos alrededor de 95% idéntica, y en algunas modalidades, al menos alrededor de 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO:220, 221, 25, 26, 51, 52, 71, 72, 97, 98, 122, 123, 144, 145, 164, 165, 188, 189, 203, 204, 218, y 219. En algunas modalidades, un polinucleótido comprende un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos al menos alrededor de 80% idéntica, al menos alrededor de 85% idéntica, al menos alrededor de 90% idéntica, al menos alrededor de 95% idéntica, y en algunas modalidades, al menos alrededor de 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO:233, 234, 235, y 236. También se proporciona un polinucleótido que comprende un polinucleótido que se hibrida con un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 220, 221, 25, 26, 51, 52, 71, 72, 97, 98, 122, 123, 144, 145, 164, 165, 188, 189, 203, 204, 218, 219, 233, 234, 235 y 236. En algunas

modalidades, la hibridación ocurre en condiciones de alta rigurosidad como saben los expertos en la técnica.

[00197] En algunas modalidades, un polinucleótido comprende la secuencia codificante para un polipéptido (p. Ej., un anticuerpo) fusionado en el mismo marco de lectura a un polinucleótido que asiste, por ejemplo, en la expresión y secreción de un polipéptido de una célula hospedadora (por ejemplo, una secuencia líder que funciona como secuencia secretora para controlar el transporte de un polipéptido). El polipéptido puede tener la secuencia líder escindida por la célula hospedadora para producir una forma madura del polipéptido.

[00198] En algunas modalidades, un polinucleótido comprende la secuencia codificante para un polipéptido (p. ej ., un anticuerpo) fusionado en el mismo marco de lectura con una secuencia de marcadores o etiquetas. Por ejemplo, en algunas modalidades, una secuencia marcadora es una etiqueta de hexa-histidina proporcionada por un vector que permite la purificación eficaz del polipéptido fusionado con el marcador en el caso de un hospedador bacteriano. En algunas modalidades, una secuencia marcadora es una etiqueta de hemaglutinina (HA) derivada de la proteína de hemaglutinina de influenza cuando se usa un hospedador mamífero (por ejemplo células COS-7). En algunas modalidades, la secuencia marcadora es una etiqueta FLAG. En algunas modalidades, un marcador se puede usar junto a otras etiquetas de afinidad.

[00199] La presente descripción se refiere adicionalmente a variantes de los polinucleótidos descritos en la presente, donde la variante codifica, por ejemplo, fragmentos, análogos y/o derivados de un polipéptido. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un polinucleótido que comprende un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos al menos alrededor de 80% idéntica, al menos alrededor de 85% idéntica, al menos alrededor de 90% idéntica, al menos alrededor de 95% idéntica, y en algunas modalidades, al menos alrededor de 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende una proteína de unión a GCGR descrita en la presente.

[00200] Tal como se usa en la presente, la frase un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos al menos, por ejemplo, 95% "idéntica" a una secuencia de nucleótidos de referencia pretende significar que la secuencia de nucleótidos del polinucleótido es idéntica a la secuencia de referencia salvo que la secuencia de polinucleótidos puede incluir mutaciones de hasta cinco puntos por cada 100 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de referencia. En otras palabras, para obtener un polinucleótido con una secuencia de nucleótidos al menos 95 % idéntica a una secuencia de nucleótidos

de referencia, hasta 5 % de los nucleótidos en la secuencia de referencia puede ser eliminado o sustituido por otro nucleótido o una cantidad de nucleótidos de hasta 5 % del total de nucleótidos de la secuencia de referencia puede ser insertado en la secuencia de referencia. Estas mutaciones de la secuencia de referencia pueden ocurrir en las posiciones terminales 5' o 3' de la secuencia de nucleótidos de referencia o en cualquier lugar entre dichas posiciones terminales, intercaladas, ya sea en forma individual entre los nucleótidos de la secuencia de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de referencia.

[00201] Las variantes de polinucleótidos pueden contener alteraciones en las regiones codificantes, no codificantes o ambas. En algunas modalidades, las variantes de un polinucleótido contienen alteraciones que producen sustituciones silenciosas, adiciones o eliminaciones, que no alteran las propiedades o actividades del polipéptido codificado. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido comprende sustituciones silenciosas que resultan en ningún cambio a la secuencia de aminoácidos del polipéptido (debido a la degeneración del código genético). Las variantes de polinucleótido pueden producirse por una diversidad de motivos, por ejemplo, para optimizar la expresión del codón de un hospedador particular (es decir, cambiar los codones del ARNm humano a aquellos preferidos por un hospedador bacteriano tal como *E. coli*). En algunas modalidades, una variante de polinucleótido comprende al menos una mutación silenciosa en una región no codificante o codificante de la secuencia.

[00202] En algunas modalidades, una variante de polinucleótido se produce para modular o alterar la expresión (o niveles de expresión) del polipéptido codificado. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido se produce para aumentar la expresión del polipéptido codificado. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido se produce para reducir la expresión del polipéptido codificado. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido tiene expresión aumentada del polipéptido codificado en comparación con una secuencia de polinucleótidos original. En algunas modalidades, una variante de polinucleótido tiene expresión reducida del polipéptido codificado en comparación con una secuencia de polinucleótidos original.

[00203] En algunas modalidades, los polinucleótidos están aislados. En algunas modalidades, los polinucleótidos son sustancialmente puros.

[00204] Asimismo, se proporcionan los vectores y células que comprenden los polinucleótidos descritos en la presente. En algunas modalidades, un vector de expresión comprende una molécula de polinucleótido. En algunas modalidades, una célula hospedadora comprende un vector de expresión. En

algunas modalidades, una célula hospedadora comprende un vector de expresión que comprende una molécula de polinucleótido. En algunas modalidades, una célula hospedadora comprende la molécula de polinucleótido.

5 IV. Métodos de uso y composiciones farmacéuticas

[00205] Una proteína de unión a GCGR de la presente descripción se puede usar por ejemplo, en métodos terapéuticos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo*. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos, ya sea *in vivo* o *in vitro*, que comprenden exponer una célula a una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo anti-GCGR).

10 [00206] Las proteínas de unión a GCGR (por ejemplo anticuerpos) descritas en la presente son útiles en una variedad de aplicaciones que incluyen, de modo no taxativo, tratamiento terapéutico de una variedad de síndromes, trastornos y/o enfermedades. En algunas modalidades, se proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En
15 determinadas modalidades, un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente y opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional.

[00207] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR descrita en la presente se
20 administra a un ser humano para fines terapéuticos. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR descrita en la presente se administra a un mamífero no humano (por ejemplo un primate, perro, gato, cerdo, rata o ratón). En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se administra a un mamífero no humano para fines veterinarios o para analizar una enfermedad humana en un modelo animal. En algunas modalidades, los modelos animales son útiles para evaluar la eficacia terapéutica de
25 una proteína de unión a GCGR descrita en la presente (por ejemplo, analizar las dosificaciones y/o transcurros de tiempo de administración).

[00208] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente es útil en métodos para inhibir la actividad de GCGR. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente es útil en métodos para inhibir la
30 actividad de glucagón. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., anticuerpo) descrita en la presente es útil en métodos para reducir o disminuir los niveles de glucosa en sangre. En

algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., anticuerpo) descrita en la presente es útil en métodos para aumentar los niveles de péptido C en la sangre. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente es útil en métodos para aumentar los niveles de insulina en la sangre. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente es útil en métodos para aumentar los niveles pancreáticos de insulina.

En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR que se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR Hz6B5.

[00209] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente es útil en métodos para tratar hiperglicemia. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente es útil en métodos para tratar diabetes. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente es útil en métodos para tratar diabetes Tipo 1. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente es útil en métodos para tratar diabetes Tipo 2. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR que se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2

de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR Hz6B5.

[00210] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente es útil en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción de células beta. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., anticuerpo) descrita en la presente es útil en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta. La frase “una enfermedad, trastorno o afección asociada con disfunción de células beta” se usa de manera intercambiable con la frase “una enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta”. Tal como se utiliza en la presente, “una enfermedad, trastorno o afección asociada con disfunción de células beta” se refiere a cualquier enfermedad que es causada completa o parcialmente por lo que es el resultado de un defecto o deficiencia de células beta. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con disfunción de células beta es diabetes mellitus. En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con disfunción de células beta es diabetes Tipo 1 o dependiente de insulina (por ejemplo diabetes juvenil, diabetes inestable, diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM)). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con disfunción de células beta es diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM)/diabetes Tipo 2. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con disfunción de células beta es diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con disfunción de células beta es una dislipidemia y una de sus secuelas (por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, y trastornos cerebrovasculares), hiperlipidemia, hiperglicemia, un trastorno relacionado con la hiperglicemia (por ejemplo daño renal (por ejemplo daño de los túbulos o nefropatía), degeneración hepática, daño ocular (por ejemplo retinopatía diabética o cataratas), y trastornos de pie de diabético), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apoplejía, falla cardíaca, hiperinsulinemia, una complicación diabética, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina,

metabolismo anormal de la glucosa, “pre-diabetes” (glucosa alterada en ayunas o tolerancia alterada a la glucosa), obesidad (incluidas condiciones comórbidas de obesidad, tales como de modo no taxativo, apnea obstructiva del sueño, enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y síndrome de ovario poliquístico), o una masa o peso corporal no deseado (por ejemplo un índice de masa corporal mayor que el normal, o “BMI” con relación a un sujeto emparejado apropiado de edad, sexo, raza comparable, etc.), o cualquier combinación de dos o más de estos. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con disfunción de células beta es NAFLD. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección asociada con disfunción de células beta es NASH. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR que se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR Hz6B5.

[00211] En algunas modalidades, un método descrito en la presente incluye tratar, prevenir o aliviar una enfermedad, trastorno o afección, que incluye tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección que se trata o previene incluye un trastorno de uso de glucosa y las secuelas asociadas con este, incluida diabetes mellitus (Tipo 1 y Tipo 2), diabetes gestacional, hiperglicemia, resistencia a la insulina, metabolismo anormal de glucosa, “pre-diabetes” u otros trastornos fisiológicos asociados con o que resultan de una afección hiperglicémica que incluye por ejemplo cambios histopatológicos tales como destrucción de célula beta pancreáticas. En algunas modalidades, un sujeto

con una enfermedad, trastorno o afección que necesita tratamiento tiene un nivel de glucosa en sangre en ayuno mayor que alrededor de 100 mg/dL. Otros trastornos relacionados con la hiperglicemia incluyen de modo no taxativo, daño renal (por ejemplo daño de los túbulos o nefropatía), degeneración hepática, daño ocular (por ejemplo retinopatía diabética o cataratas), y trastornos de pie de diabético.

- 5 En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección que se trata o previene incluye dislipidemia y las secuelas asociadas con esta, tales como aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, trastornos cerebrovasculares y similares. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección que se trata o previene está asociada con síndrome metabólico, que incluye de modo no taxativo, obesidad y masa corporal elevada, NAFLD, NASH, PCOS, trombosis, estados hipercoagulables y
- 10 protrombóticos (arteriales y venosos), hipertensión, enfermedad cardiovascular, apoplejía y falla cardíaca. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección que se debe tratar o prevenir es obesidad. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección que se debe tratar o prevenir es NAFLD. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección que se debe tratar o prevenir es NASH. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección que se debe tratar
- 15 o prevenir incluye aterosclerosis, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, lupus eritematoso, artritis u otros trastornos reumáticos inflamatorios. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección que se debe tratar o prevenir incluye tumores de células adiposas, carcinomas lipomatosos que incluyen por ejemplo liposarcomas, tumores sólidos y neoplasias. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o
- 20 afección que se debe tratar o prevenir incluye enfermedades neurodegenerativas y/o trastornos desmielinizantes del sistema nervioso periférico y central y/o enfermedades neurológicas que implican procesos neuroinflamatorios y/u otras neuropatías periféricas, incluidas enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, leucoencefalopatía multifocal progresiva y síndrome de Guillain-Barre. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección que se debe tratar o
- 25 prevenir incluye trastornos dermatológicos y de la piel y/o trastornos de procesos de cicatrización de heridas, incluidas dermatosis eritematoescamosas. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección que se debe tratar o prevenir incluye síndrome X, osteoartritis y síndrome de dificultad respiratoria aguda. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR que se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5,
- 30 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende: una CDR1 de cadena

pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades de los métodos descritos en

5 la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas
10 modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR Hz6B5.

[00212] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) descrita en la presente se usa para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, incluidos por ejemplo, hiperglicemia, diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, obesidad, dislipidemia, NASH, enfermedad
15 cardiovascular, síndrome metabólico o cualquier otra enfermedad, trastorno o afección donde se desee inhibir los efectos *in vivo* de glucagón. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR que se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende: una CDR1 de
20 cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una región
25 variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la proteína de unión a GCGR es un
30 anticuerpo anti-GCGR Hz6B5.

- [00213] En algunas modalidades, un método para tratar diabetes Tipo 1 en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. La diabetes Tipo 1 es una afección autoinmune caracterizada por niveles altos de glucosa en sangre que resultan de una función y/o pérdida de masa de células beta pancreáticas y una pérdida de producción de insulina. Los síntomas de diabetes Tipo 1 generalmente son el resultado de hiperglicemia y una descomposición de la grasa corporal. Los síntomas incluyen de modo no taxativo sed excesiva (polidipsia), micción frecuente (poliuria), hambre extrema (polifagia), fatiga extrema, pérdida de peso y cetonas presentes en la orina. En algunas modalidades, la diabetes tipo 1 es diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR es Hz6B5.
- [00214] En algunas modalidades, un método para tratar diabetes Tipo 2 en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. Generalmente, la diabetes Tipo 2 resulta de la resistencia a insulina y/o secreción reducida de insulina. Sin embargo, muchos sujetos con diabetes Tipo 2 también tienen masa y función de células beta pancreáticas considerablemente reducidas, que finalmente resulta en una deficiencia de insulina. Los síntomas de diabetes Tipo 2 incluyen de modo no taxativo hiperglicemia, fatiga, piel seca o irritada, visión borrosa, aumento de sed, micción frecuente, lenta cicatrización de cortes o heridas, alta tasa de infecciones, y entumecimiento u hormigueo en los pies. Si no se trata, pueden surgir síntomas más serios que incluyen hiperglicemia grave (por ejemplo niveles de glucosa superiores a 600 mg/dL), letargo, confusión, choque y/o un coma no cetósico hiperglicémico hiperosmolar. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende:

una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR es Hz6B5.

- 10 [00215] En algunas modalidades, un método para tratar hiperglicemia en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. Tal como se usa en la presente, el término "hiperglicémico" o "hiperglicemia", cuando se usa en referencia a una enfermedad, trastorno o afección de un sujeto, se refiere a un nivel anormalmente alto, pasajero o crónico, de glucosa presente en la sangre de un sujeto. La enfermedad, trastorno o afección puede ser causada por una demora en el metabolismo o absorción de glucosa de modo que el sujeto muestre intolerancia a la glucosa o un estado de glucosa elevada que no se encuentra típicamente en sujetos normales. Los niveles de glucosa en sangre en ayunas se consideran en un intervalo menor a alrededor de 110 mg/dl, para deterioro del metabolismo de glucosa, entre alrededor de 100 y 126 mg/dl, y para diabéticos, superior a alrededor de 126 mg/dl. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR es Hz6B5.
- 25
- 30 [00216] En algunas modalidades, un método para tratar obesidad o una masa corporal no deseada en un sujeto (que incluye las condiciones comórbidas de obesidad, por ejemplo, apnea

obstruktiva del sueño, artritis, cáncer (por ejemplo, de mama, endometrio y colon), cálculos biliares, o hiperglicemia) comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor que 25, por ejemplo, 25-30, 30-35, 35-40, o mayor que 40. En algunas

5 modalidades, el anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ

10 ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas

15 modalidades, el anticuerpo anti-GCGR es Hz6B5.

[00217] En algunas modalidades, un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción de célula beta en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, un método para tratar una célula enfermedad, trastorno o afección defectuosas de células beta o un

20 síntoma de estas, en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es diabetes tipo 1. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es diabetes tipo 2. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-

25 GCGR comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que

30 comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que

comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR es Hz6B5.

[00218] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el tratamiento (i) reduce los niveles de glucosa en sangre, (ii) aumenta el nivel de péptido C en la sangre, (iii) aumenta los niveles de péptido C en el páncreas, (iv) reduce los niveles de glucosa en sangre y aumenta el péptido C en la sangre y/o (v) reduce los niveles de glucosa en sangre y aumenta el péptido C en el páncreas. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el tratamiento reduce los niveles de glucosa en sangre. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el tratamiento aumenta el nivel de péptido C en la sangre. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el tratamiento aumenta el nivel de péptido C en el páncreas. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el tratamiento reduce los niveles de glucosa en sangre y aumenta el péptido C en la sangre. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el tratamiento reduce los niveles de glucosa en sangre y aumenta el péptido C en el páncreas. En algunas modalidades, el tratamiento aumenta el nivel de insulina en la sangre. En algunas modalidades, el tratamiento aumenta el nivel/contenido de insulina en el páncreas.

[00219] En algunas modalidades, un método para mejorar la función de las células beta en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, la mejora en la función de las células beta se indica por una reducción en la glucosa en sangre, un aumento en el péptido C y/o un aumento en la insulina. En algunas modalidades, la producción de insulina se evalúa usando cualquier método directo o indirecto conocido por los expertos en la técnica. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR es Hz6B5.

[00220] En algunas modalidades, un método para reducir o disminuir los niveles de glucosa en sangre en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, un método para aumentar el nivel de insulina en la sangre de un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, un método para aumentar el nivel de insulina en el páncreas de un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, un método para aumentar el nivel de péptido C en la sangre de un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, un método para aumentar el nivel de insulina en la sangre de un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, un método para reducir o disminuir los niveles de glucosa en sangre y aumentar los niveles de péptido C en la sangre de un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el nivel de péptido C se mide en una muestra de sangre, una muestra de suero, una muestra de plasma o una muestra pancreática. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el nivel de insulina se mide en una muestra de sangre, una muestra de suero, una muestra de plasma o una muestra pancreática. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR es Hz6B5.

[00221] En determinadas modalidades, un método comprende evaluar la eficacia de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente en la prevención o tratamiento de enfermedad, trastorno o afección

defectuosa de células beta o un síntoma de esta, en un sujeto, donde el método comprende comparar la función de célula beta en el sujeto antes y después de la administración del anticuerpo. En algunas modalidades, un aumento en la función de células beta después de la administración del anticuerpo en comparación con antes de la administración del anticuerpo indica la eficacia del anticuerpo en la

5 prevención o tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta o síntomas de esta. En algunas modalidades, un método comprende evaluar la eficacia de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente en la prevención o tratamiento de enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta o un síntoma de esta, en un sujeto, donde el método comprende comparar el

10 péptido C en plasma o suero en el sujeto antes y después de la administración del anticuerpo. En algunas modalidades, un aumento en el péptido C en plasma o suero después de la administración del anticuerpo en comparación con antes de la administración del anticuerpo indica la eficacia del anticuerpo en la prevención o tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta o síntomas de esta. En algunas modalidades, un método comprende evaluar la eficacia de un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente en la prevención o tratamiento de enfermedad, trastorno

15 o afección defectuosa de células beta o un síntoma de esta, en un sujeto, donde el método comprende comparar la expresión génica pancreática de *Ins1*, *Ins2*, y/o *Ngn3* en el sujeto antes y después de la administración del anticuerpo. En algunas modalidades, un aumento en la expresión pancreática de *Ins1*, *Ins2*, y/o *Ngn3* después de la administración del anticuerpo en comparación con antes de la administración del anticuerpo indica la eficacia del anticuerpo en la prevención o tratamiento de la

20 enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta o síntomas de esta. En algunas modalidades, una disminución en la glucosa en sangre después de la administración del anticuerpo en comparación con antes de la administración del anticuerpo indica la eficacia del anticuerpo en la prevención o tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta o síntomas de esta. En algunas modalidades, el método además comprende una o más administraciones posteriores

25 del anticuerpo luego de la evaluación de la eficacia. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ

30 ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una

región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR es Hz6B5.

- 5 [00222] En algunas modalidades, un método comprende seleccionar un grupo de sujetos con enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta o un síntoma de esta, basado en la función de células beta con el fin de predecir a respuesta clínica, monitorear la respuesta clínica o monitorear el cumplimiento del sujeto con la dosificación con un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, de los distintos métodos proporcionados en la presente, el sujeto tiene aumentada
- 10 la función de células beta después del tratamiento. En determinadas modalidades, un método comprende seleccionar un grupo de sujetos con enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta o un síntoma de esta, basado en el péptido C en suero, insulina en sangre, insulina pancreática y/o glucosa en sangre con el fin de predecir a respuesta clínica, monitorear la respuesta clínica o monitorear el cumplimiento del sujeto con la dosificación con un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades de los diferentes métodos proporcionados en la presente, el sujeto
- 15 tiene péptido C en suero aumentado, insulina en suero aumentada, insulina pancreática aumentada y/o glucosa en sangre reducida después del tratamiento. En determinadas modalidades, un método comprende seleccionar un grupo de sujetos con enfermedad, trastorno o afección defectuosa de células beta o un síntoma de esta, basado en la expresión génica pancreática de *Ins1*, *Ins2*, y/o *Ngn3* con el fin
- 20 de predecir a respuesta clínica, monitorear la respuesta clínica o monitorear el cumplimiento del sujeto con la dosificación con un anticuerpo anti-GCGR descrito en la presente. En algunas modalidades, de los distintos métodos proporcionados en la presente, el sujeto tiene expresión pancreática de *Ins1*, *Ins2*, y/o *Ngn3* aumentada después del tratamiento. En determinadas modalidades, los niveles se comparan con la población normal. En algunas modalidades, de los distintos métodos proporcionados en la
- 25 presente, el sujeto es un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ
- 30 ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una

región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR es Hz6B5.

5 [00223] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, un método comprende administrarle a una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) descrita en la presente en combinación con al menos un agente terapéutico o terapia terapéutica adicional. El tratamiento con dos o más agentes terapéuticos a menudo utiliza agentes que funcionan mediante distintos mecanismos de acción, si bien esto no es necesario. La terapia combinada usando agentes con distintos mecanismos de acción puede dar como resultado efectos aditivos o sinérgicos. La terapia combinada puede brindar una
10 dosis de cada agente inferior a la dosis usada en la monoterapia, reduciendo así los efectos secundarios tóxicos y/o aumentando el índice terapéutico de los agentes. La terapia combinada puede disminuir la probabilidad de que se desarrolle resistencia a un agente.

[00224] En algunas modalidades, la combinación de una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) descrita en la presente y al menos un agente terapéutico adicional trae aparejado en resultados sinérgicos o aditivos. En algunas modalidades, la terapia de combinación resulta en un aumento del índice terapéutico de la proteína de unión a GCGR. En algunas modalidades, la terapia de combinación resulta en un aumento del índice terapéutico de los uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, la terapia de combinación resulta en una disminución de la
15 toxicidad y/o efectos secundarios de la proteína de unión a GCGR. En algunas modalidades, la terapia de combinación resulta en una disminución de la toxicidad y/o efectos secundarios de los uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[00225] En algunas modalidades, se puede administrar un agente terapéutico adicional antes de, junto con y/o posteriormente a la administración de la proteína de unión a GCGR. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional comprende 1, 2, 3 o más agentes terapéuticos adicionales.
20

[00226] La administración combinada puede incluir la coadministración, ya sea en una única formulación farmacéutica o usando formulaciones individuales, o la administración consecutiva en cualquier orden, pero generalmente dentro de un período de tiempo como para que todos los agentes activos puedan ejercer sus actividades biológicas. La preparación y el calendario de dosificación para
30 agentes terapéuticos adicionales se puede utilizar conforme a las instrucciones del fabricante o según lo determine empíricamente el médico capacitado.

[00227] Se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales en combinación con las proteínas de unión a GCGR descritas en la presente. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR que se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GCGR comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR Hz6B5. En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un fármaco contra hiperglicemia o diabetes. Los fármacos contra hiperglicemia o diabetes incluyen de modo no taxativo, insulina y miméticos de insulina; PPAR (receptor activado por proliferador de peroxisoma) agonistas γ , tales como pioglitazona, troglitazona, ciglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona, y otros derivados de 2,4-tiazolidinadiona; inhibidores de DPP-4, tales como sitagliptina (JANUVIA), vildagliptina, saxagliptina, linagliptina (TRADJENTA), dutogliptina, gemigliptina, y alogliptina (NESINA); análogos de GLP-1, tales como exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida, y lixisenatida; derivados de biguanidina, tales como metformina (GLUMETZA, GLUCOPHAGE), buformina, y fenformina; moduladores del canal de potasio sensibles a ATP, tales como mitiglinida, repaglinida, y nateglinida; derivados de sulfonilurea, tales como tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glipizida, gliclazida, glimepirida, gliquidona, glibornurida, glisoxepida, glibenclamida, glisentida, glisolamida, glibuzol, y gliclopiramida; inhibidores de α -glucosidasa, tales como miglitol (GLYSET), acarbosa (PRECOSE), y voglibosa; e inhibidores de SGLT2, tales como canagliflozina (INVOKANA), dapagliflozina (FARXIGA), y empagliflozina (JARDIANCE).

[00228] En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un fármaco contra la obesidad. Fármacos contra la obesidad incluyen de modo no taxativo, orlistat (XENICAL), fentermina/topiramato (QSYMIA), lorcaserina (BELVIQ), naltrexona/bupropiona (CONTRAVE) y liraglutida (SAXENDA).

[00229] En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un fármaco reductor de lípidos o un fármaco reductor de colesterol. Los fármacos reductores de lípidos incluyen de modo no taxativo fibratos, estatinas, ácidos grasos omega 3 y niacina. En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un fibrato. Los fibratos son una clase de ácidos carboxílicos anfipáticos e incluyen de modo no taxativo, clofibrato de aluminio, bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato de colina, clinofibrato, clofibrato (por ejemplo, ATROMID-S), clofibrade, fenofibrato (por ejemplo, FIBRICOR, LOFIBRA, TRICOR), gemfibrozil (por ejemplo, LOPID), ronifibrato, simfibrato, y ácido fenofíbrico. En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es una estatina. Las estatinas son inhibidores de HMG-CoA reductasa e incluyen de modo no taxativo, atorvastatina (LIPITOR), fluvastatina (LESCOL), lovastatina (MEVACOR), pravastatina (PRAVACHOL), rosuvastatina (ZOCOR), y pitavastatina (LIVALO). En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es niacina (vitamina B3). En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un ácido graso omega 3.

[00230] En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en antagonistas del receptor de glucagón; miméticos de GLP-1, GLP-1, y agonistas del receptor de GLP-1; miméticos de GIP, GIP, y agonistas del receptor de GIP; miméticos de PACAP, PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores de colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa, secuestrantes, nicotinil alcohol, ácido nicotínico y sales de este, agonistas de PPAR alfa, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de acilo CoA:colesterol aciltransferasa, antioxidantes, y moduladores de LXR; agonistas de PPAR delta; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal del ácido biliar; agentes antiinflamatorios excluidos glucocorticoides; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-IB), y antagonistas de CB1/agonistas inversos.

[00231] En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que incluye de modo no taxativo agentes analgésicos, antibióticos o agentes inmunomoduladores o cualquier otro agente enumerado en la farmacopea de EUA y/o en el Manual de referencia para el médico. En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tales como aspirina, ibuprofeno y otros derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, indoprofeno, quetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclórico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac,

sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y pirazonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona). En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un inhibidor de ciclooxygenasa-2 (COX-2). En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un esteroide tal como prednisolona, prednisona, metilprednisolona, betametasona, dexametasona, o hidrocortisona. En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un fármaco antiinflamatorio supresor de citocinas (CSAID) o un anticuerpo o antagonista de otras citocinas humanas o factores de crecimiento, tales como TNF, LT, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF. En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un antagonista de TNF tal como un anticuerpo de TNF (por ejemplo, REMICADE), un fragmento de anticuerpo anti-TNF (por ejemplo, CDP870), un receptor soluble de TNF p55 o p75 o derivados de este, ENBREL, LENERCEPT, un receptor soluble de IL-13, un inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE), un inhibidor de IL-1, interleucina 11, un anti-P7s, ligando de p-selectina glicoproteína (PSGL), interferón-beta-1a (AVONEX), interferón-beta-1b (BETASERON), copaxona, oxígeno hiperbárico, inmunoglobulina intravenosa, o clabribina. En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es betatrofina. En algunas modalidades, un agente terapéutico adicional es un factor neurotrófico ciliar (CNTF).

[00232] Para el tratamiento de la enfermedad, la dosificación apropiada de una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) de la presente descripción depende de la enfermedad o trastorno a ser tratado, la gravedad y transcurso de la enfermedad o trastorno, la respuesta de la enfermedad o trastorno, si el agente se administra con propósitos terapéuticos o preventivos, terapia anterior, historia clínica del paciente, etc... La proteína de unión a GCGR se puede administrar una vez o por una serie de tratamientos que pueden prolongarse de varios días a varios meses, o hasta que se logre una cura o una disminución del estado de enfermedad.

[00233] Se reconocerá que la combinación de una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) descrita en la presente y al menos un agente terapéutico adicional se puede administrar en cualquier orden o simultáneamente. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR se administrará a los sujetos que se hayan sometido anteriormente al tratamiento con un agente terapéutico. En algunas modalidades, la proteína de unión a GCGR y un segundo agente terapéutico se

administrarán básicamente simultáneamente. Por ejemplo, se puede administrar una proteína de unión a GCGR a un sujeto mientras que se está sometiendo a un tratamiento con un segundo agente terapéutico (por ej., agente antidiabético). En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR se administrará en un período de 1 año a partir del tratamiento con un segundo agente terapéutico. En determinadas modalidades, una proteína de unión a GCGR se administrará en un período de 10, 8, 6, 4 o 2 meses a partir de cualquier tratamiento con un segundo agente terapéutico. En determinadas modalidades, una proteína de unión a GCGR se administrará en un período de 4, 3, 2 o 1 semanas a partir de cualquier tratamiento con un segundo agente terapéutico. En determinadas modalidades, una proteína de unión a GCGR se administrará en un período de 5, 4, 3, 2 o 1 días a partir de cualquier tratamiento con un segundo agente terapéutico. También se reconocerá que los dos (o más) agentes o tratamientos se pueden administrar al sujeto en cuestión de horas o minutos (es decir, básicamente simultáneamente).

[00234] La dosis de una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) descrita en la presente puede variar dependiendo de la naturaleza y/o gravedad de la enfermedad o trastorno, así como del estado del sujeto. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es de 0,01 µg a 100 mg/kg de peso corporal, de 0,1 µg a 100 mg/kg de peso corporal, de 1 µg a 100 mg/kg de peso corporal, de 1 mg a 100 mg/kg de peso corporal, 1 mg a 80 mg/kg de peso corporal, de 10 mg a 100 mg/kg de peso corporal, de 10 mg a 75 mg/kg de peso corporal, o de 10 mg a 50 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es de alrededor de 0,1 a alrededor de 20 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es alrededor de 0,5 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es alrededor de 1 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es alrededor de 1,5 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es alrededor de 2 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es alrededor de 2,5 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es alrededor de 5 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es alrededor de 7,5 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es alrededor de 10 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es alrededor de 12,5 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación de la proteína es alrededor de 15 mg/kg de peso corporal. En algunas modalidades, la proteína se dosifica una o más veces diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente. En algunas modalidades, la proteína se dosifica una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas.

[00235] La presente descripción proporciona composiciones que comprenden una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) descrita en la presente. En algunas modalidades, una composición comprende un anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, una composición comprende un anticuerpo anti-GCGR que comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una composición comprende un anticuerpo anti-GCGR que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una composición comprende un anticuerpo anti-GCGR que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una composición comprende el anticuerpo anti-GCGR Hz6B5. La presente descripción proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) descrita en la presente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un anticuerpo anti-GCGR se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un anticuerpo anti-GCGR que comprende: una CDR1 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:2, una CDR3 de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:3, una CDR1 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:5 y una CDR3 de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un anticuerpo anti-GCGR que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:25 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un anticuerpo anti-GCGR que comprende una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:220 y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende el anticuerpo anti-GCGR Hz6B5.

[00236] Las formulaciones se preparan para su almacenamiento y uso combinando una proteína o anticuerpo purificado de la presente descripción con un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ej.,

un portador o excipiente). Los expertos en la técnica generalmente consideran que los portadores, excipientes y/o estabilizantes farmacéuticamente aceptables son ingredientes inactivos de una formulación o composición farmacéutica. Una formulación preparada para almacenar una proteína de unión puede ser diferente a una formulación o composición preparada para su uso en un sujeto, por ejemplo, una preparación para inyección intravenosa.

[00237] Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, de modo no taxativo, amortiguadores no tóxicos tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (por ejemplo, cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol fenólico, butílico o bencílico; alquilparabenos, tales como metil o propil-parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (tales como, menos que alrededor de 10 residuos de aminoácidos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; carbohidratos tales como monosacáridos, disacáridos, glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sucrosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (tales como, complejos de proteína Zn) y tensioactivos no-iónicos tales como TWEEN o polietilenglicol (PEG). (*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22^a Edición, 2012, Pharmaceutical Press, London.). En algunas modalidades, la formulación está en la forma de solución acuosa. En algunas modalidades, la formulación está liofilizada o en una forma seca alternativa.

[00238] La formulación terapéutica se puede encontrar en forma de dosificación unitaria. Dichas formulaciones incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones en agua o medio no acuoso, o supositorios. En composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico. Los ingredientes para la formación convencional de comprimidos incluyen almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicalcio o gomas, y diluyentes (por ejemplo agua) Estos se pueden usar para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable y no tóxica de este. Luego, la composición de preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitaria de un tipo descrito anteriormente. Los comprimidos, píldoras, etc. de la formulación o composición novedosa pueden estar recubiertos o, de otro modo, compuestos para proporcionar una

forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una composición interna recubierta por un componente externo. Además, los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración y permite que el componente interno pase intacto a través del estómago o se retrase su liberación.

- 5 Pueden usarse diversos materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, cuyos materiales incluyen una cantidad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como laca shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[00239] Las proteínas de unión de la presente descripción se pueden formular en cualquier forma para administrarse a una célula/tejido diana. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) se formula como una liposoma, micropartícula, microcápsula, microesfera de albúmina, microemulsión, nanopartícula, nanocápsula o macroemulsión. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica incluye una proteína de la presente descripción formando complejos con liposomas. Métodos para producir liposomas son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se generan liposomas mediante evaporación de fase inversa con una composición lipídica que
10 comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivada de PEG (PEG-PE).
15

[00240] En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) se formula como una preparación de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un agente, cuyas matrices se encuentran en forma de artículos moldeados, por ejemplo, películas o microcápsulas.
20 Las matrices de liberación sostenida incluyen de modo no taxativo poliésteres, hidrogeles, tales como, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o poli(vinilalcohol), poliláctidos, copolímeros de ácido L-glutámico y 7 etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico, tales como, LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), acetato isobutirato de sacarosa y ácido poli-D-
25 (-)-3-hidroxibutírico.

[00241] Las composiciones farmacéuticas o formulaciones de la presente descripción se pueden administrar en cualquier cantidad de formas para tratamiento local o sistémico. La administración puede ser tópica tales como parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos; administración pulmonar (por ejemplo, mediante
30 inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye mediante un nebulizador, intratraqueal e intranasal; oral o parenteral, lo que incluye intravenosa, intraarterial, intratumoral, subcutánea,

intraperitoneal, intramuscular (por ejemplo inyección o infusión); o intracraneal (por ejemplo, intratecal o intraventricular).

[00242] Se conocen y se pueden usar varios sistemas de administración para administrar una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) descrita en la presente. En algunas modalidades, una
5 proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) o una composición descrita en la presente se administra en un sistema de liberación controlada o liberación sostenida. En algunas modalidades, se usa una bomba para alcanzar una liberación controlada o sostenida. En algunas modalidades, se usan materiales poliméricos para alcanzar una liberación controlada o sostenida de una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente. Los ejemplos de polímeros utilizados en las
10 formulaciones de liberación sostenida incluyen, de forma no taxativa, poli 2-hidroxi etil metacrilato, poli metil metacrilato, poli ácido acrílico, poli etilen-co-vinil acetato, poli ácido metacrílico, poliglicólidos (PLG), polianhídridos, poli N-vinil pirrolidono, poli vinil alcohol (PVA), poliacrilamida, poli etilen glicol (PEG), polilactidas (PLA), poli lactida-co-glicólidos (PLGA), y poliortoésteres. Cualquier polímero utilizado en una formulación de liberación sostenida es inerte, libre de impurezas
15 lixiviadas, estable cuando se almacena, estéril y biodegradable.

[00243] En algunas modalidades, se usan sistemas de administración adicionales para administrar una proteína de unión a GCGR (p. ej., un anticuerpo) descrita en la presente que incluyen de modo no taxativo dispositivos de administración de fármacos inyectables y bombas osmóticas. Los dispositivos de administración de fármacos inyectables incluyen por ejemplo dispositivos portátiles (por ejemplo
20 autoinyectores) o dispositivos corporales. Diferentes tipos de sistemas de bombas osmóticas pueden incluir sistemas de compartimiento simple, sistemas de compartimiento doble y sistemas de compartimiento múltiple.

V. Ensayos y/o kits que comprenden proteínas de unión a GCGR

[00244] En algunas modalidades, los anticuerpos anti-GCGR y fragmentos de estos descritos en la presente son útiles para la detección de GCGR en una muestra biológica. Dichos anticuerpos anti-GCGR pueden incluir aquellos que se unen a GCGR de humano y/o de cyno, pero que no inhiben la actividad de GCGR. El término "detectar" tal como se usa en la presente abarca la detección cuantitativa o cualitativa. En algunas modalidades, una muestra biológica comprende una célula, tejido,
30 sangre u otro fluido corporal.

[00245] En algunas modalidades, un método de detección de GCGR en una muestra biológica comprende poner en contacto la muestra biológica con un anticuerpo anti-GCGR en condiciones que permitan la unión del anticuerpo anti-GCGR a GCGR, y detectar si se formó un complejo entre el anticuerpo anti-GCGR y GCGR. Los métodos pueden incluir ensayos conocidos por los expertos en la técnica tales como análisis de transferencia western, radioinmunoensayos, ELISA (ensayo inmuoabsorbente unido a enzima), inmunoensayos «intercalados», ensayos de inmunoprecipitación, inmunoensayos fluorescentes, inmunoensayos de proteína A e inmunohistoquímica (IHC).

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-GCGR está etiquetado con una etiqueta detectable.

[00246] . La etiqueta detectable puede ser una molécula fluorescente, una molécula quimioluminiscente, una molécula bioluminiscente, una enzima o un radioisótopo.

[00247] La presente descripción proporciona kits que comprenden la proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) descrita en la presente y que se pueden usar para llevar a cabo los métodos descritos en la presente. En algunas modalidades, un kit comprende al menos una proteína de unión a GCGR en uno o más recipientes. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR que se selecciona del grupo que consiste en 6B5, 3H5, 5B11, 1C1, 1C3, 1H2, 4F8, 13G9, 14F4, y 14E9. En algunas modalidades, una proteína de unión a GCGR es un anticuerpo anti-GCGR Hz6B5. En algunas modalidades, los kits contienen todos los componentes necesarios y/o suficientes para llevar a cabo un ensayo de detección, lo que incluye todos los controles, instrucciones para llevar a cabo ensayos y todo software necesario para el análisis y la presentación de los resultados.

Un experto en la técnica reconocerá fácilmente que las proteínas de unión a GCGR de presente descripción se pueden incorporar fácilmente en uno de los formatos de kit establecidos que se conocen en la técnica. Además se proporcionan kits que comprenden una proteína de unión a GCGR (por ejemplo un anticuerpo) así como al menos un agente terapéutico adicional.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Generación de anticuerpos

[00248] Se generaron anticuerpos del receptor de glucagón (GCGR) inyectando en ratones (i) células que expresan GCGR humano o (ii) una proteína soluble etiquetada con His que comprende un dominio extracelular de GCGR humano.

[00249] Las células que expresan GCGR se prepararon de la siguiente manera. Las células CHO 3E7 se transfectaron con una secuencia de ácido nucleico que codifica GCGR humano. Las células se analizaron para determinar la expresión de GCGR por FACS y se aislaron las células positivas. La proteína soluble que comprende un dominio extracelular de GCGR humano se generó mediante técnicas recombinantes estándar y se purificó usando etiqueta His. Los ratones se inmunizaron con una preparación de membrana de las células que expresan GCGR o la proteína de GCGR soluble. Los ratones se estimularon para inducir altas titulaciones. Las titulaciones de anticuerpo en suero se determinaron por ELISA y FACS. Se obtuvieron suspensiones de células simples de linfocitos del bazo y nódulos linfáticos de drenaje de ratones con titulaciones adecuadas. Los linfocitos se fusionaron con células de mieloma SP2/0 con una relación de 1:1 por electrofusión. Las células fusionadas se colocaron en placas de 384 pocillos en presencia de medio de selección HAT. Después de 10-14 días de cultivo, se recogieron los sobrenadantes e inicialmente se analizaron por (i) FACS usando células que expresan GCGR o (ii) Biacore usando GCGR soluble (por ejemplo el dominio extracelular de GCGR) para determinar aglutinantes.

15

Ejemplo 2

Análisis de unión a GCGR

[00250] Los sobrenadantes producidos a partir de fusiones de hibridoma descritos en el Ejemplo 1 se analizaron por su unión a GCGR humano usando células CHO que expresaban de forma estable GCGR de longitud completa en un ensayo de unión en base a FACS o una plataforma CellInsight™ HCS (ThermoFischer Scientific). En resumen, los sobrenadantes de hibridoma se incubaron con células que expresan GCGR humano durante 30 minutos a 4°C. Después de lavarse con PBS/1% BSA/0,1% azida, las células se incubaron con un anticuerpo Fc anti-ratón etiquetado (Jackson Immunoresearch) durante 30 minutos a 4°C. Después de lavarse con PBS/1% BSA/0,1% azida, las células se analizaron usando un citómetro de flujo (instrumento BD FACSCalibur) y software analítico citométrico (FlowJo) o la plataforma CellInsight™.

[00251] En algunos experimentos, se analizaron los sobrenadantes para determinar la unión de GCGR humano usando un sistema Biacore SPR. En resumen, el anticuerpo Fc anti-ratón (Sigma-Aldrich) se inmovilizó en todas las cuatro células de flujo de un chip CM5 usando reactivos de acoplamiento de amina (GE Healthcare LifeSciences). Los sobrenadantes de hibridoma se diluyeron tres veces con amortiguador PBS-P (PBS que contiene 0,005% P20) y se inyectaron durante 30

segundos sobre células de flujo 2, 3 y 4 para capturar los anticuerpos de prueba y usando célula de flujo 1 como referencia. El próximo paso fue una inyección de dominio extracelular de GCGR humano soluble (100 nM en amortiguador PBS-P) con una velocidad de flujo de 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ y monitoreando la cinética de unión a 25°C. Los datos cinéticos se recogieron con el paso del tiempo y se ajustaron usando la ecuación de ajuste global simultánea para dar constantes de afinidad (valores de K_D) para cada anticuerpo.

[00252] Se identificaron más de 1500 anticuerpos como unión a GCGR humano. Se purificó un subconjunto de aglutinantes positivos y se volvieron a analizar posteriormente para determinar sus afinidades de unión con GCGR de humano y GCGR de cyno. Los anticuerpos se clasificaron en orden en función de sus afinidades de unión con GCGR humano como se determina por Biacore.

[00253] Se reportan resultados representativos como valores de K_D (nM) como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11

Anticuerpo anti-GCGR	K _D (nM)
6B5	0,22
5B11	1,2
3H5	2,2
1H7	2,4
1A2	0,98
1B4	7,7
1C1	1,9
1H2	3,7
1C3	1,4
1D2	4,1
13G9	0,25
14E9	0,8
14F4	0,57
4F8	0,5

Ejemplo 3

Ensayos de unión de competencia y de unión adicionales

[00254] Se evaluaron anticuerpos identificados como unión a GCGR como se describe el Ejemplo 2 en ensayos de unión de competencia y/o experimentos de agrupamiento de epítomos.

[00255] Para evaluar los sitios de unión de los anticuerpos en el dominio extracelular de GCGR humano, se configuraron experimentos de agrupamiento de epítomos en un sistema Octet® QK 384 (ForteBio). Los valores de K_D para ejemplos de anticuerpos se obtuvieron usando software ForteBio.

Ejemplos de anticuerpos 6B5, 13G9, 14E9, 14F4, 4F8, 1G7, 1A8, 1H7, 1A2, 1B4, 1C1, 1H2, 1C3, y 1D2 se inmovilizaron en las puntas del biosensor. Se incubó el dominio extracelular de GCGR humano (500 nM) con los anticuerpos durante 3 minutos. Esto dio como resultado la formación de un complejo anticuerpo-GCGR en la punta del biosensor. Las puntas del biosensor con complejo anticuerpo-GCGR unido luego se sumergieron en solución de anticuerpo 6B5, 5B11, o 3H5 y el cambio en la señal se mide como un cambio de nm. Se muestran en la Tabla 12 los resultados de un experimento representativo. Si el anticuerpo en solución reconoce el mismo epítipo que el anticuerpo inmovilizado en la superficie del chip, entonces se observa $< 0,1$ nm de cambio en la señal (nivel de ruido de Octet®). Si el anticuerpo en solución reconoce un epítipo diferente con relación al anticuerpo inmovilizado, se observa un aumento en la señal de $> 0,15$ nm de cambio. En este último escenario, el anticuerpo en solución se podría unir con el complejo anticuerpo-GCGR inmovilizado (se presume con un epítipo diferente) que da como resultado el aumento observado en la señal.

[00256] En experimentos de unión de competencia usando el sistema Octet, el anticuerpo 6B5 compite con sí mismo por unión a GCGR y también compite con anticuerpos 13G9, 14E9, 14F4, 4F8, 1G7, 1A8, 1H7, 1A2, 1B4, 1C1, 1H2, 1C3 y 1D2. Como se muestra en la Tabla 12, los anticuerpos 5B11 y 3H5 también compiten con anticuerpos 6B5, 13G9, 14E9, 14F4, 4F8, 1G7, 1A8, 1H7, 1A2, 1B4, 1C1, 1H2, 1C3 y 1D2. Estos resultados sugieren que todos estos anticuerpos se unen con el mismo epítipo, un epítipo similar y/o un epítipo superpuesto. Entonces, estos anticuerpos se agruparon como miembros del agrupamiento de epítipos 6B5.

Tabla 12

Anticuerpo inmovilizado en biosensor	Cambio en Octet por anticuerpo en solución (nm)		
	6B5	5B11	3H5
6B5	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
13G9	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
14E9	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
14F4	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
4F8	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$

1G7	<0,05	<0,05	<0,05
1A8	<0,05	<0,05	<0,05
1H7	<0,05	<0,05	<0,05
1A2	<0,05	<0,05	<0,05
1B4	<0,05	<0,05	<0,05
1C1	<0,05	<0,05	<0,05
1H2	<0,05	<0,05	<0,05
1C3	<0,05	<0,05	<0,05
1D2	<0,05	<0,05	<0,05

Ejemplo 4

Ensayos funcionales

- [00257] Ejemplos de anticuerpos que se unen con GCGR como se describe en los Ejemplos 1-3 se analizaron para determinar su actividad funcional en ensayos basados en células. Dado que glucagón estimula la activación de la vía de cAMP de GCGR, los anticuerpos anti-GCGR se analizaron para determinar su capacidad de inhibir la producción de cAMP inducida por glucagón. Para estos experimentos, el nivel de cAMP intracelular se midió usando un kit de ensayo a base de células cAMP siguiendo las instrucciones del fabricante (Cisbio). En resumen, las células CHO transfectadas con ADNc de GCGR humano de longitud completa se sembraron a 1,000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos. Los anticuerpos anti-GCGR se diluyeron en serie usando un medio de cultivo que contiene 5 nM de glucagón (Sigma) y se agregó 5 µL a cada pocillo. Las células se incubaron durante una hora en la oscuridad. Cada placa de ensayo se leyó usando un lector de placas fluorescente a 615 nm/665 nm.
- [00258] Los resultados de varios ensayos representativos de cAMP con anticuerpos anti-GCGR 6B5, 5B11, 3H5, 1H7, 1A2, 1B4, 1C1, 1H2, 1C3, 13G9, 13E9, 14F4, y 4F8 se muestran en la Tabla 13. Los resultados se muestran como determinaciones de IC₅₀ para cada anticuerpo.

Tabla 13

Anticuerpo	Ensayo cAMP -1 IC ₅₀ (nM)	Ensayo cAMP -2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo cAMP -3 IC ₅₀ (nM)
6B5	6,42	12,35	2,07
5B11	7,22		
3H5	24,64		
1H7	16,02		
1A2		28	
1B4		6,68	
1C1		14,35	
1H2	3,78		
1C3	6,42	13,58	
13G9	7,22		0,99
14E9	24,64		1,32
14F4	16,02		6,48
4F8			3,84

Ejemplo 5

Anticuerpo humanizado

[00259] Una cantidad de anticuerpos anti-GCGR descritos en los Ejemplos 1-4 se seleccionaron para análisis de secuencia. Las CDR y secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada y cadena ligera se muestran en las Tablas 1-10 y las secuencias de cadena pesada y cadena ligera se alienan en las Figuras 1A-1 y 1A-2. Se selecciona un ejemplo de anticuerpo anti-GCGR, 6B5, para humanización. Se identificaron las secuencias de línea germinal humana que tuvieron similitud considerable con las secuencias de región variable de cadena ligera y región variable de cadena pesada 6B5 murinas. Los aceptores de marco humano adecuados para la región variable de cadena pesada incluyen IGHV1-46, IGHV1-2, IGHV1-69 y IGHV5-51. Las secuenciasceptoras adecuadas para la región variable de cadena ligera incluyen IGKV2-30, IGKV3-20, IGKV3-11 o IGKV1-39. Al

considerar los múltiples factores incluidas similitudes de secuencias, propiedades biofísicas e inmunogenicidad potencial, se llega a la selección de secuencias de marco humano IGHV1-69 y IGKV2-30. Se seleccionaron 4 secuencias de marco posteriormente usando un enfoque similar. Se buscaron secuencias para región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera 6B5 de ratón en comparación con secuencias de inmunoglobulina humana en las bases de datos Immunogenetics (IMGT). Se seleccionaron IGHJ6-1 así como IGKJ2-1 como secuencias de donante humano. Las secuencias de CDR de 6B5 murino se transfieren luego (por ejemplo, injertan) en las posiciones correspondientes de IGHV1-69 y IGKV2-30 y se agregan residuos de la región J correspondientes al marco 4. La secuencia de proteínas resultante se volvió a traducir en una secuencia de ADN, se optimizó por codones para la expresión en células de mamífero, y se sintetizó (GeneArt/LifeTechnologies). Posteriormente, el fragmento de ADN sintetizado se clonó usando In-Fusion (Clontech) en un vector pTT5 (NRC Biotechnology Research Institute) para crear construcciones de expresión de una región constante de 6B5vH-hIgG1 inmunizada por péptido de señal hIgGK y de una región constante de 6B5VK-hIgGK inmunizada por péptido de señal hIgGK (HC-199-69a y LC-199-30a respectivamente). Luego, se seleccionaron de forma empírica residuos individuales en las regiones marco y se retromutaron en residuos de ratón usando mutagénesis dirigida al sitio QuikChange. (Agilent). Para determinar si las retromutaciones seleccionadas fueron beneficiosas para afinidades de unión de anticuerpos humanizados con GCGR derivado de secuencias 6B5 murinas, se expresaron varias secuencias de cadena pesada mutadas con una cadena ligera 6B5 quimérica y viceversa (las secuencias de cadena ligera mutadas se expresaron con una cadena pesada 6B5 quimérica). Sorprendentemente, las secuencias completamente humanizadas con cero retromutaciones mostraron afinidades de unión similares en comparación con el anticuerpo completamente de ratón, así como varias secuencias humanizadas adicionales. Por el contrario, la mayoría de las variantes de cadena ligera humanizadas mostraron unión reducida. Sorprendentemente, una de las variantes de cadena ligera (LC-199-30e con retromutación de F42Y) mostró afinidades de unión comparables y una segunda variante (LC-199-30g con mutación de R52L) mostró mutaciones beneficiosas. En ensayos adicionales, LC-199-30e más una variante de cadena ligera adicional con estas dos retromutaciones (LC-199-30i) se analizaron en combinación con variantes de cadena pesada humanizadas. Después de analizar en ensayos adicionales tales como los descritos en los Ejemplos 2-4 (por ejemplo ensayos de unión, afinidad y cAMP), se seleccionaron HC-199-69f y LC-199-30i como secuencia de región variable de cadena ligera y región variable de cadena pesada humanizada.

127
Ejemplo 6

Análisis de detección de alanina

[00260] Para ayudar a recoger información acerca del epítipo de GCGR con el cual el grupo de agrupamiento 6B5 se unió, se realiza una “mutagénesis de detección de alanina”. La plataforma de mutagénesis de detección de alanina es una técnica usada para mapear epítipos de antígeno conformaciones y lineales evaluando los efectos de mutaciones puntuales a lo largo de una proteína diana. Se remplazan residuos simples en una proteína diana por alanina de a uno por vez para construir una biblioteca de mutantes. Cada variante se ensaya para determinar su capacidad de unirse con un anticuerpo de interés. Una falla en la unión sugiere que el aminoácido es una parte del sitio de unión o epítipo o una parte de este. Los aminoácidos a través del dominio extracelular de GCGR se mutaron en alanina y el anticuerpo anti-GCGR Hz6B5 se analizó para determinar la unión con los mutantes de alanina. El anticuerpo Hz6B5 comprende una región variable pesada que comprende SEQ ID NO:220 (también denominada HC-199-69f) y una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:221 (también denominada LC-199-30i).

[00261] El dominio extracelular de GCGR de tipo salvaje y los mutantes de alanina se transfieren cada una a células 293XP y se incuban durante 24 horas. El anticuerpo Hz6B5 se incubó con las células transfectadas durante 30 minutos a 4°C. Después de lavarse con PBS/1% BSA/0,1% azida, las células se incubaron con un anticuerpo Fc anti-ratón etiquetado (Jackson Immunoresearch) durante 30 minutos a 4°C. Después de lavarse con PBS/1% BSA/0,1% azida, las células se analizaron usando un citómetro de flujo (instrumento BD FACSCalibur) y software analítico citométrico (FlowJo). Una muestra de suero de un ratón inmunizado con GCGR humano se usó como control positivo para confirmar la expresión de los mutantes de alanina. .

[00262] Se muestra un conjunto representativo de los resultados en la Tabla 14 y en la Figura 2.

Tabla 14

GCGR – mutante Ala	Hz6B5 (% de células positivas)	Control sangrado de ratón
293 Control	0,6	0,183
GCGR de tipo salvaje	87,8	89,5

5

10

15

20

25

F31A	85,1	
L32A	76,9	
F33A	71,8	
W36A	70,9	
L38A	3,3	24,2
Y39A	65,8	
D41A	84,3	
H44A	82,2	
H45A	81,3	
L50A	86,6	
F62A	62,8	
K64A	87,6	
Y65A	64,8	
T75A	84,9	
W83A	72,6	
Y84A	63,4	
L85A	11,7	34,6
W87A	74,7	
K90A	83,0	
R94A	0	66,8
K98A	82,5	
W106A	60,8	
R111A	84,5	
R108A	87,0	
P110A	84,7	
Q113A	83,4	
R116A	85,9	

Ejemplo 7

Estudios en animales

[00263] Se evaluaron ejemplos de anticuerpos anti-GCGR 5B11, 3H5, y 6B5 en estudios de animales.

- 5 Los anticuerpos anti-GCGR se analizaron para determinar sus efectos sobre la glucosa en sangre en un modelo de ratón TET-DTA.

[00264] Los ratones transgénicos TET-DTA se generaron cruzando dos líneas transgénicas: 1) B6.Cg-Tg(tetO-DTA), que expresa toxina difteria A (DTA) bajo el control de un operador de tetraciclina (tetO; también denominado elemento de respuesta de tetraciclina (TRE) u operador tet) y
10 un promotor mínimo de citomegalovirus; y 2) Ins2-rtTA, que expresa la proteína transactivadora controlada por tetraciclina (rtTA) bajo el control del promotor de insulina 2 (*Ins2*) de rata. En los ratones TET-DTA transgénicos dobles, la expresión de células beta pancreáticas de toxina difteria A se regula por el análogo de tetraciclina, doxiciclina (dox). Al inducirse por doxiciclina, la producción de toxina difteria A resulta en la destrucción de células beta pancreáticas.

- 15 [00265] A los ratones transgénicos TET-DTA se les administró doxiciclina a través de una dieta de ración (2000 mg/kg). Los ratones macho de cinco a seis semanas de edad se trataron con doxiciclina durante 4 días y se monitorearon los niveles de glucosa en sangre. Aproximadamente 1 semana después, los niveles de glucosa en sangre aumentaron a aproximadamente 500 mg/dL.

[00266] Una semana después del tratamiento con doxiciclina, los ratones se trataron con anticuerpos
20 anti-GCGR 3H5, 6B5, o 5B11 o anticuerpo de control anti-KLH. Los anticuerpos se inyectaron por vía intraperitoneal con una dosis de 10 mg/kg una vez por semana durante cuatro semanas. Una vez por semana, se midieron los niveles de glucosa en sangre proporcionados en sangre de la cola usando tiras de prueba ACCU-CHEK Active y un medidor ACCU-CHEK Active (Roche Diagnostics) siguiendo las instrucciones del fabricante.

- 25 [00267] Como se muestra en la Figura 3, el tratamiento con anticuerpos anti-GCGR 5B11, 3H5, o 6B5 redujo considerablemente los niveles de glucosa en sangre en los ratones tratados. Particularmente, a la semana 4, la glucosa en sangre en la sangre de ratones tratados con anticuerpo anti-GCGR 6B5 se redujo a aproximadamente 200 mg/dL, es decir, un nivel equivalente al nivel de glucosa en los ratones antes de la destrucción de células beta.

- 30 [00268] Los niveles de insulina en plasma, los niveles de péptido C en plasma, y el contenido de insulina pancreática se determinó al final de las 4 semanas de tratamiento para evaluar la función de las

células beta. Para determinar el péptido C y la insulina en sangre, después de un ayuno de cuatro horas se recogió sangre de la cola de los ratones en los cuatro grupos de tratamiento. Se recogió sangre entera (alrededor de 50 µl/ratón) de cortes de la cola de ratón en tubos capilares simples. Se separó suero y células de la sangre centrifugando los tubos en una centrifugadora Autocrit Ultra™ 3 (Becton Dickinson). Se usaron kits ELISA comercialmente disponibles (ALPCO) para análisis de insulina y péptido C en sangre siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la determinación del contenido de insulina pancreática, después de someter a eutanasia a los ratones, aproximadamente 50 mg de tejido pancreático se homogeneizó en alcohol ácido usando TissueLyser™ (QIAGEN). Se incubaron muestras en un rotador en una sala fría durante la noche. Después de centrifugar las muestras durante 15 minutos a 12.000 rpm, se usaron sobrenadantes para análisis del contenido de insulina por ELISA. Las muestras se diluyeron en serie de 1:20 - 1:200 y se analizaron por ELISA.

[00269] Como se muestra en las Figuras 4A y 4B, el tratamiento con anticuerpos anti-GCGR 3H5, 5B11, y 6B5 aumentó los niveles en plasma de insulina y péptido C. Por ejemplo, después del tratamiento con anticuerpo 6B5, los niveles de insulina en plasma aumentaron aproximadamente 4 veces en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control. De forma similar, después del tratamiento con anticuerpo 6B5, los niveles de péptido C en plasma aumentaron alrededor de 2 veces en comparación con el tratamiento con el anticuerpo de control. Además, como se muestra en la Figura 4C el tratamiento con anticuerpos anti-GCGR 3H5, 5B11, o 6B5 aumentó el contenido de insulina pancreática. En este experimento, el tratamiento con anticuerpo anti-GCGR 6B5 aumentó el contenido de insulina pancreática más de 10 veces en comparación con el tratamiento con un anticuerpo de control.

[00270] Estos resultados sugieren que el tratamiento con los anticuerpo anti-GCGR mejoró la función de células beta en ratones TET-DTA después de la destrucción de células beta.

[00271] Un experimento similar al que se describe anteriormente se realizó en el modelo de ratón TET-DTA para evaluar una versión humanizada de anticuerpo anti-GCGR 6B5, Hz6B5.07mc. El anticuerpo Hz6B5.07mc es un anticuerpo quimérico que comprende una región variable de cadena pesada humanizada, una región variable de cadena ligera humanizada y las regiones constantes de cadena ligera y cadena pesada de ratón.

[00272] Como se muestra en las Figuras 5A y 5B, el tratamiento con anticuerpo anti-GCGR Hz6B5.07mc redujo considerablemente la glucosa en sangre y aumentó el péptido C en sangre.

Además, como se muestra en la Figura 5C el tratamiento con anticuerpo anti-GCGR Hz6B5.07mc aumentó el contenido de insulina pancreática.

[00273] Estos resultados demostraron que una versión humanizada de un anticuerpo anti-GCGR tuvo capacidades funcionales similares al anticuerpo anti-GCGR original.

5 [00274] Si bien en la presente descripción que antecede se describieron de forma detallada a modo ilustrativo y de ejemplo, a los efectos de claridad de comprensión, las descripciones y los ejemplos no deberán interpretarse como taxativos del alcance de la presente descripción. Las modalidades de la presente descripción descritas en la presente pretenden ser meramente ejemplos, y los expertos en la técnica reconocerán varios equivalentes de los procedimientos específicos descritos en la presente. Se
10 considera que dichos equivalentes se encuentran dentro del alcance de la presente descripción y están comprendidos por las modalidades.

[00275] Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente, sitios de internet y números de acceso/secuencias de bases de datos (incluyendo tanto secuencias de polinucleótidos como de polipéptidos) citadas en la presente se incorporan a la presente mediante referencia en su totalidad a
15 todos los efectos en la misma medida que si se indicara que cada publicación, patente, solicitud de patente, sitio de internet o número de acceso/secuencia de bases de datos individuales se incorpora de manera específica e individual mediante referencia.

[00276] Sigue las secuencias descritas en la solicitud con la excepción de las secuencias definidas en
20 las Tablas 1-10.

Región variable de cadena pesada de Hz6B5 (SEQ ID NO:220)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTNHWLGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGYYINY
NEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHTNYGSDYWGQGTTVTVSS

25 Región variable de cadena ligera de Hz6B5 (SEQ ID NO:221)

DVVMQTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVDSYGNTFLEWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRLS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIK

Secuencia de aminoácidos de CGCR humano con secuencia de señal prevista subrayada (SEQ ID
30 NO:222)

MPPCQPQRPLLLLLLLLLLACQPQVPSAQVMDFLFEKWKLYGDQCHHNLSLLPPPTLVVCNR

TFDKYSCWPDTPANTTANISCPWYLPWHHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDASQ
 CQMDGEEIEVQKEVAKMYSSFQVMYTVGYSLGALLLAILGGLSKLHCTRNAIHANL
 FASFVLKASSVLVIDGLLRTRYSQKIGDDLSVSTWLSDGAVAGCRVAAVFMQYGIVANYC
 WLLVEGLYLHNLLGLATLPERSFFSLYLIGIGWGAPMLFVVPWAVVKCLFENVQCWTSNDN
 5 MGFWWILRFPVFLAILINFFIFVRIVQLLVAKLRARQMHHTDYKFRLAKSTLTLIPLLG
 HEVVFAFVTDEHAQGTLRSAKLFFDLFLSSFQGLLVAVLYCFLNKEVQSELRRRWHRWRL
 GKVLWEERNTSNHRASSSPGHGPPSKELQFGRGGGSQDSSAETPLAGGLPRLAESPF

Secuencia de aminoácidos de CGCR humano sin secuencia de señal prevista (SEQ ID NO:223)

10 AQVMDFLFEKWKLYGDQCHHNLSLLPPPTELVCNRTFDKYSCWPDTPANTTANISCPWYL
 PWHHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDASQCQMDGEEIEVQKEVAKMYSSFQVM
 Y
 TVGYSLGALLLAILGGLSKLHCTRNAIHANLFASFVLKASSVLVIDGLLRTRYSQ
 IGDDLSVSTWLSDGAVAGCRVAAVFMQYGIVANYCWLLVEGLYLHNLLGLATLPERSFFS
 15 LYLIGIGWGAPMLFVVPWAVVKCLFENVQCWTSNDNMGFWWILRFPVFLAILINFFIFVRI
 VQLLVAKLRARQMHHTDYKFRLAKSTLTLIPLLGVEVVFAFVTDEHAQGTLRSAKLFFD
 LFLSSFQGLLVAVLYCFLNKEVQSELRRRWHRWRLGKVLWEERNTSNHRASSSPGHGPPS
 KELQFGRGGGSQDSSAETPLAGGLPRLAESPF

20 Dominio extracelular de CGCR humano (aminoácidos 26-136) (SEQ ID NO:224)

AQVMDFLFEKWKLYGDQCHHNLSLLPPPTELVCNRTFDKYSCWPDTPANTTANISCPWYL
 PWHHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDASQCQMDGEEIEVQKEVAK

Dominio extracelular de CGCR humano (aminoácidos 28-123) (SEQ ID NO:225)

25 VMDFLFEKWKLYGDQCHHNLSLLPPPTELVCNRTFDKYSCWPDTPANTTANISCPWYLPW
 HHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDASQCQM

Dominio extracelular de CGCR humano (aminoácidos 80-119) (SEQ ID NO:226)

SCPWYLPWHHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDAS

Mono macaco GCGR (SEQ ID NO:227)

MPPCQPRRPLLLLLLLACQPQAPSAQVMDFLFEKWKLKLYSDQCHHNLSLLPPPTTELVCNR
TFDKYSCWPDTPANTTANISCPWYLPWHHKVQHRFVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRDASQ
CQMDGEELEVQKEVAKMYSSFQVMYTVGYSLSLGALLLALAVLGGISKLHCTRNAIHANL
5 FVSFVLKASSVLVIDGLLRTRYSQLKIGDDLSVSIWLSDGAVAGCRVA AVFMQYGVVANYC
WLLVEGLYLHNLLGLATLPERSFFSLYLGIGWGAPMLFIIPWVVRCLFENIQCWTSNDN
MGFWWILRFPVFLAILINFFIFIRIVHLLVAKLRAREMHHTDYKFRSFQGLLVAVLYCFL
NKEVQSELRRHWHRWRLGKVLQEERGTSNHKAPSAPGQGLPGKKLQSGRDGGSQDSSAEI
PLAGGLPRLAESPFSTLLGPQLGLDSGT

10

GCGR de ratón (SEQ ID NO:228)

MPLTQLHCPHLLLLLLVLSCLPAPSAQVMDFLFEKWKLKLYSDQCHHNLSLLPPPTTELVCN
RTFDNYSCWPDTPPNTTANISCPWYLPWCHKVQHRLVFKRCGPDGQWVRGPRGQPWRNAS
QCQLDDEEIEVQKGVAKMYSSQVMYTVGYSLSLGALLLALVILLGLRKLHCTRNYIHGN
15 LFASFVLKAGSVLVIDWLLKTRYSQLKIGDDLSVSVWLSDGAMAGCRVATVIMQYGIIPNY
CWLLVEGVYLYSLLSLATFSERSFFSLYLGIGWGAPLLFVIPWVVRCLFENVQCWTSND
NMGFWWILRIPVFLALLINFFIFVHIIQLLVAKLRAHQMHYADYKFRLARSTLTLIPLLG
VHEVVFAFVTDEHAQGTLRSTKLFFDLFLSSSFQGLLVAVLYCFLNKEVQAELMRRWRQWQ
EGKALQEERLASSHGSHMAPAGPCHGDPCEKLQMSAGSSSGTGCVPSMETSLASSLPRL

20

ADSPT

GCGR de rata (SEQ ID NO:229)

MLLTQLHCPYLLLLLLVLSCLPKAPSAQVMDFLFEKWKLKLYSDQCHHNLSLLPPPTTELVCN
RTFDKYSCWPDTPPNTTANISCPWYLPWYHKVQHRLVFKRCGPDGQWVRGPRGQSWRDAS
25 QCQMDDDEIEVQKGVAKMYSSYQVMYTVGYSLSLGALLLALVILLGLRKLHCTRNYIHGN
LFASFVLKAGSVLVIDWLLKTRYSQLKIGDDLSVSVWLSDGAVAGCRVATVIMQYGIANY
CWLLVEGVYLYSLLSITTFSEKSFFSLYLCIGWGSPLL FVIPWVVRCLFENVQCWTSND
NMGFWWILRIPVLLAILINFFIFVRIIHLVAKLRAHQMHYADYKFRLARSTLTLIPLLG
VHEVVFAFVTDEHAQGTLRSTKLFFDLFFSSSFQGLLVAVLYCFLNKEVQAELLRRWRRWQ
30 EGKALQEERMASSHGSHMAPAGTCHGDPCEKLQMSAGSSSGTGCEPSAKTSLASSLPRL
ADSPT

IgG1 humana (SEQ ID NO:230)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
5 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10 IgG1 humana E233A/L235A (SEQ ID NO:231)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
15 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IgG1 humana L234A/L235A (SEQ ID NO:232)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
20 GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

25

Secuencia de aminoácidos de cadena pesada Hz6B5 secuencia de señal subrayada (SEQ ID NO:233)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTNHWLGVVR
QAPGQGLEWIGDIYPGGYYINYNKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
HTNYGSDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
30 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPALAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY

VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

- 5 Secuencia de aminoácidos de cadena pesada Hz6B5 sin secuencia de señal (SEQ ID NO:234)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTNHWLGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGYYINY
NEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHTNYGSDYWGQGTTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGGPSV
10 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

- 15 Secuencia de señal de cadena ligera Hz6B5 subrayada (SEQ ID NO:235)
MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDVVMVTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVDSYGNTFL
EWYQQRPGQSPRLLIYKVS NRLSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGS
VPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
20 C

- Cadena ligera Hz6B5 sin secuencia de señal (SEQ ID NO:236)
DVVMVTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVDSYGNTFLEWYQQRPGQSPRLLIYKVS NRL
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSV
25 FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

- Secuencia de consenso CDR2 de cadena pesada (SEQ ID NO:237)
DIX₁PGGX₂YX₃NYNX₄KHKX₅ donde X₁ es Y, H, F, o S; X₂ es Y, G, F, o D; X₃ es I, T, D, N, o S;
30 X₄ es E, K, D, G, o A; X₅ es G, S, o D

Secuencia de consenso CDR1 de cadena ligera (SEQ ID NO:238)

RSSQX₆IVX₇SX₈GNTYLE donde X₆ es S, T, o H; X₇ es D, H, o Y; X₈ es Y o D

5

LISTADO DE SECUENCIAS

[00277] La presente memoria descriptiva se presenta con una copia en una forma legible por computadora (CRF) del listado de secuencias. La CRF titulada 13370-070-228_SEQ_LISTING.txt, que fue creada el 25 de enero de 2018 y tiene 108.270 bytes de tamaño, es idéntica a la copia en papel del listado de secuencias y se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.