

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une a peptidasa relacionada con calicreína 7 (KLK7) humana, en donde el anticuerpo:
 - a) inhibe la escisión mediada por KLK7 humana de un sustrato que comprende la secuencia de aminoácidos RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121), en donde Nval es norvalina; y/o
 - b) se une a KLK7 humana con una K_D de menos de 10 pM, o menos de 9 pM, o menos de 8 pM, o menos de 7 pM, o menos de 6 pM, o menos de 5 pM según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales;
 - c) se une a un epítipo dentro de los aminoácidos R71-N82, K152-S158, y/o Q211-K222 de KLK7 (SEQ ID NO: 4); y/o
 - d) se une a un epítipo que comprende uno o más de los aminoácidos H72, P73, G74, S76, Q78, N82, N157, K211 y/o T213 de KLK7 (SEQ ID NO: 4).
2. Un anticuerpo que se une a KLK7 humana, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.
3. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.
4. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un anticuerpo monoclonal.
5. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un anticuerpo humanizado o quimérico.

6. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es un fragmento de anticuerpo que se une a KLK7 humana.
7. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo se une a KLK7 humana con una K_D de menos de 10 pM, o menos de 9 pM, o menos de 8 pM, o menos de 7 pM, o menos de 6 pM, o menos de 5 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales; y/o se une a KLK7 de *Macaca fascicularis* con una K_D de menos de 10 pM, o menos de 9 pM, o menos de 8 pM, o menos de 7 pM, o menos de 6 pM, o menos de 5 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales.
8. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la región variable de la cadena pesada comprende una FR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 123-128, una FR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 130-133, una FR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135-143, y/o una FR4 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 144-145.
9. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la región variable de la cadena liviana comprende una FR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 147-150, una FR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 152-154, una FR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 156-158, y/o una FR4 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 160.
10. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende una secuencia seleccionada de:
 - (a) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 15-30;
 - (b) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 31-38; y
 - (c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b).
11. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende una secuencia seleccionada de:
 - (a) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 15-30;
 - (b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada

de SEQ ID NO: 31-38; y

(c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b).

12. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 29 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 32.
13. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 30 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 38.
14. Un anticuerpo que se une específicamente a KLK7 humana que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 29 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 32.
15. Un anticuerpo que se une específicamente a KLK7 humana que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 30 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 38.
16. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada y una región constante de la cadena liviana, en donde la región constante de la cadena pesada comprende una sustitución S183K (numeración EU) y/o una sustitución S183E (numeración EU); y/o la región constante de la cadena liviana comprende una sustitución V133K (numeración EU) y/o una sustitución V133E (numeración EU).
17. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es un anticuerpo IgG1 de longitud completa.
18. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el anticuerpo comprende una sustitución N297G (numeración EU).
19. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde el anticuerpo comprende una sustitución M428L (numeración EU) y/o una sustitución N434S (numeración EU).
20. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el anticuerpo se une a KLK7 humana con una K_D de menos de 20 pM, o menos de 15 pM, o menos de 10 pM, menos de 5 pM, o menos de 3 pM, o menos de 2 pM, o menos de 1 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales.
21. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el anticuerpo inhibe la actividad de proteasa KLK7 humana con una IC_{50} de menos de 5 nM, o menos de 3 nM, o menos de 2 nM, o menos de 1 nM.
22. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el

anticuerpo se une a KLK7 humana con una K_D de menos de 20 pM, o menos de 15 pM, o menos de 10 pM, menos de 5 pM, o menos de 3 pM, o menos de 2 pM, o menos de 1 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales; y en donde el anticuerpo inhibe la actividad de proteasa KLK7 humana con una IC_{50} de menos de 5 nM, o menos de 3 nM, o menos de 2 nM, o menos de 1 nM.

23. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en donde la inhibición de actividad de proteasa KLK7 humana es la inhibición de escisión mediada por KLK7 humana de un sustrato que comprende la secuencia de aminoácidos RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121), en donde Nval es norvalina.

24. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico.

25. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 24, que es un anticuerpo biespecífico.

26. Un anticuerpo que se une específicamente a KLK7 humana, que compite por la unión a KLK7 humana con el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

27. El anticuerpo de la reivindicación 26, en donde el anticuerpo:

a) inhibe la escisión mediada por KLK7 humana de un sustrato que comprende la secuencia de aminoácidos RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121), en donde Nval es norvalina con una IC_{50} de menos de 5 nM, o menos de 3 nM, o menos de 2 nM, o menos de 1 nM; y/o

b) se une a KLK7 humana con una K_D de menos de 10 pM, o menos de 9 pM, o menos de 8 pM, o menos de 7 pM, o menos de 6 pM, o menos de 5 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales.

28. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

29. Una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 28.

30. Una célula huésped aislada que expresa el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

31. Un método para producir un anticuerpo que se une a KLK7 humana que comprende cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 29 o la reivindicación 30 en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, que además comprende recuperar el anticuerpo de la célula huésped.

33. Un anticuerpo producido mediante el método de acuerdo con la reivindicación 32.
34. Un anticuerpo que se une a KLK5 humana, en donde el anticuerpo comprende:
- a) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 40 y 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 43 y 44, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 46-49; o
 - b) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 39 y 107, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 43 y 44, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 46-49; o
 - c) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 39 y 107, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 40 y 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 46-49; o
 - d) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 39 y 107, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 40 y 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la

cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 43 y 44, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 47-49; o

e) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y (c) CDR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 71 y 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 75-78; o

f) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 69 y 70, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 75-78; o

g) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 69 y 70, y (c) CDR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 71 y 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 76-78.

35. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47.

36. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76.

37. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, que es un anticuerpo monoclonal.

38. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 37, que es un anticuerpo humanizado o quimérico.

39. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 38, que es un fragmento de anticuerpo que se une a KLK5 humana.

40. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 39, en donde el anticuerpo se une a KLK5 humana con una K_D de menos de 1 nM, o menos de 500 pM, o menos de 300 pM, o menos de 200 pM, o menos de 100 pM, o menos de 50 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales; y/o se une a KLK5 de *Macaca fascicularis* con una K_D de menos de 1 nM, o menos de 500 pM, o menos de 300 pM, o menos de 200 pM, o menos de 100 pM, o menos de 50 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales.

41. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 40, en donde la región variable de la cadena pesada comprende:

- a) una FR1 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 161, una FR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162-163, una FR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164, y/o una FR4 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165;
- o

- b) una FR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171, una FR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 172-173, una FR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174, y/o una FR4 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175.
42. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 41, en donde la región variable de la cadena liviana comprende:
- a) una FR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166, una FR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 167-168, una FR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169, y/o una FR4 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170;
o
 - b) una FR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176, una FR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 177-178, una FR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179, y/o una FR4 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180.
43. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 42, que comprende una secuencia seleccionada de:
- a) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 50, 52, 53, 105 y 106;
 - b) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 51 y 54-67;
y
 - c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);
 - d) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 79 y 81-87;
 - e) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 80 y 88-94;
y
 - f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).
44. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 43, que comprende una secuencia seleccionada de:

- a) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 50, 52, 53, 105 y 106;
 - b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 51 y 54-67; y
 - c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);
 - d) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 79 y 81-87;
 - e) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 80 y 88-94; y
 - f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).
45. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 44, que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 52 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 55.
46. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 44, que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 53 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 62.
47. Un anticuerpo que se une específicamente a KLK5 humana que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 52 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 55.
48. Un anticuerpo que se une específicamente a KLK5 humana que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 53 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 62.
49. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 44, que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 83 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 88.
50. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 44, que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 87 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 92.
51. Un anticuerpo que se une específicamente a KLK5 humana que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 83 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 88.
52. Un anticuerpo que se une específicamente a KLK5 humana que comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 87 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 92.
53. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 52, en donde el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada y una región constante

de la cadena liviana, en donde la región constante de la cadena pesada comprende una sustitución S183K (numeración EU) y/o una sustitución S183E (numeración EU); y/o la región constante de la cadena liviana comprende una sustitución V133K (numeración EU) y/o una sustitución V133E (numeración EU).

54. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 53, que es un anticuerpo IgG1 de longitud completa.

55. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 54, en donde el anticuerpo comprende una sustitución N297G (numeración EU).

56. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 55, en donde el anticuerpo comprende una sustitución M428L (numeración EU) y/o una sustitución N434S (numeración EU).

57. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 56, en donde el anticuerpo se une a KLK5 humana con una K_D de menos de 60 pM, menos de 30 pM, menos de 20 pM, menos de 10 pM, o menos de 5 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales.

58. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 57, en donde el anticuerpo inhibe la actividad de proteasa KLK5 humana con una IC50 de menos de 5 nM, o menos de 3 nM, o menos de 2 nM, o menos de 1 nM.

59. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 58, en donde el anticuerpo se une a KLK5 humana con una K_D de menos de 60 pM, menos de 30 pM, menos de 20 pM, menos de 10 pM, o menos de 5 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales; y en donde el anticuerpo inhibe la actividad de proteasa KLK5 humana con una IC50 de menos de 5 nM, o menos de 3 nM, o menos de 2 nM, o menos de 1 nM.

60. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 58 o la reivindicación 59, en donde la inhibición de la actividad de proteasa KLK5 humana es la inhibición de la escisión mediada por KLK5 humana del sustrato Boc-Val-Pro-Arg-AMC.

61. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 60, en donde el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico.

62. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 61, en donde el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico.

63. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62.

64. Una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la

reivindicación 63.

65. Una célula huésped aislada que expresa el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62.

66. Un método para producir un anticuerpo que se une a KLK5 humana que comprende cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 64 o la reivindicación 65 en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo.

67. El método de acuerdo con la reivindicación 66, que además comprende recuperar el anticuerpo de la célula huésped.

68. Un anticuerpo producido mediante el método de acuerdo con la reivindicación 67.

69. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en donde el primer dominio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

70. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el primer dominio de unión es humanizado.

71. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 69 o la reivindicación 70, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:

- (a) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 15-30;
- (b) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 31-38; y
- (c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b).

72. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 71, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:

- (a) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 15-30;
- (b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada

de SEQ ID NO: 31-38; y

(c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b).

73. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 72, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 29 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 32.

74. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 72, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 30 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 38.

75. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 74, en donde el segundo dominio de unión comprende:

a) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 39 y 107, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 40 y 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 43 y 44, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 46-49; o

b) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 69 y 70, y (c) CDR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 71 y 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 75-78.

76. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 75, en donde el segundo dominio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47.

77. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 75, en donde el segundo dominio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76.

78. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 77, en donde el segundo dominio de unión es humanizado.

79. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 75 a 78, en donde el segundo dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:

a) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 50, 52, 53, 105 y 106;

b) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 51 y 54-67;
y

c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);

d) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 79 y 81-87;

e) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 80 y 88-94;
y

f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

80. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 75 a

78, en donde el segundo dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:

- a) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 52, 53, 105 y 106;
- b) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 54-67; y
- c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);
- d) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 81-87;
- e) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 88-94; y
- f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

81. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 78, en donde el segundo dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:

- a) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 50, 52, 53, 105 y 106;
- b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 51 y 54-67; y
- c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);
- d) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 79 y 81-87;
- e) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 80 y 88-94; y
- f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

82. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 78, en donde el segundo dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:

- a) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 52, 53, 105 y 106;
- b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 54-67; y

- c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);
- d) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 81-87;
- e) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 88-94; y
- f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

83. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 30 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 32 o SEQ ID NO: 38, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 53 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 55 o SEQ ID NO: 62.

84. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 83, en donde (i) el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO: 29 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 32, o una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO: 30 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 38; y (ii) el segundo dominio de unión comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 52 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 55; o una secuencia de VH de SEQ ID NO: 53 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 62.

85. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 79, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 30 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 38, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 53 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 62.

86. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de la cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 30 y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de la cadena liviana (VL) de SEQ ID NO: 38, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO: 53 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 62.

87. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 86, en donde el primer dominio de unión comprende un primer dominio variable de la

cadena pesada y un primer dominio variable de la cadena liviana, en donde el primer dominio variable de la cadena pesada está ligado a una primera región constante de la cadena pesada y el primer dominio variable de la cadena liviana está ligado a una primera región constante de la cadena liviana; y el segundo dominio de unión comprende un segundo dominio variable de la cadena pesada y un segundo dominio variable de la cadena liviana, en donde el segundo dominio variable de la cadena pesada está ligado a una segunda región constante de la cadena pesada y el segundo dominio variable de la cadena liviana está ligado a una segunda región constante de la cadena liviana.

88. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 87, en donde la primera región constante de la cadena pesada comprende una mutación de botón y la segunda región constante de la cadena pesada comprende una mutación de ojal; o en donde la primera región constante de la cadena pesada comprende una mutación de ojal y la segunda región constante de la cadena pesada comprende una mutación de botón.

89. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 88, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 y en donde la mutación de botón comprende una sustitución T366W.

90. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 88 o la reivindicación 89, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 y en donde la mutación de ojal comprende al menos una, al menos dos, o tres sustituciones seleccionadas de T366S, L368A y Y407V.

91. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 90, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 y en donde la mutación de ojal comprende las sustituciones T366S, L368A y Y407V.

92. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con las reivindicaciones 87 a 91, en donde la primera región constante de la cadena pesada y/o la segunda región constante de la cadena pesada comprende una sustitución N297G (numeración EU).

93. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 92, en donde la primera región constante de la cadena pesada y la segunda región constante de la cadena pesada comprenden, cada una, una sustitución N297G (numeración EU).

94. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 87 a 93, en donde:

- a) la primera región constante de la cadena pesada también comprende una sustitución S183K (numeración EU) y la primera región constante de la cadena liviana comprende una sustitución V133E (numeración EU), y la segunda región constante de la cadena pesada también comprende una sustitución S183E

(numeración EU) y la segunda región constante de la cadena liviana comprende una sustitución V133K (numeración EU); o

b) la primera región constante de la cadena pesada también comprende una sustitución S183E (numeración EU) y la primera región constante de la cadena liviana comprende una sustitución V133K (numeración EU), y la segunda región constante de la cadena pesada también comprende una sustitución S183K (numeración EU) y la segunda región constante de la cadena liviana comprende una sustitución V133E (numeración EU).

95. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 87 a 94, en donde la primera región constante de la cadena pesada y/o la segunda región constante de la cadena pesada también comprende al menos una sustitución seleccionada de M428L y N434S (numeración EU).

96. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 95, en donde la primera región constante de la cadena pesada y la segunda región constante de la cadena pesada también comprenden, cada una, al menos una sustitución seleccionada de M428L y N434S (numeración EU).

97. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 96, en donde la primera región constante de la cadena pesada y la segunda región constante de la cadena pesada también comprenden, cada una, las sustituciones M428L y N434S (numeración EU).

98. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 87 a 97, en donde:

a) la primera región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 96, 184, 98, 186, 117, 188, 119 y 190, y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103; y la región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 97, 185, 99, 187, 118, 189, 120 y 191, y la segunda región constante de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o

b) la segunda región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 96, 184, 98, 186, 117, 188, 119 y 190, y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103; y la primera región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 97, 185, 99, 187, 118, 189, 120 y 191, y la primera región constante de la cadena liviana

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.

99. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 98, en donde:

- a) la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 o 184 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97 o 185 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- b) la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 o 186 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99 o 187 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- c) la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 o 184 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97 o 185 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- d) la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 o 186 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99 o 187 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- e) la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 o 189 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 o 188 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- f) la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 o 191 y la primera región constante de la cadena

liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 o 190 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o

g) la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 o 189 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 o 188 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o

h) la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 o 191 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 o 190 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.

100. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID NO: 108 o 192, y una secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 109, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID NO: 110 o 193, y una secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 111.

101. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID NO: 112 o 194, y una secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 113, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID NO: 114 o 195, y una secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 115.

102. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID NO: 108 y una secuencia

de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 109, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID NO: 110 y una secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 111.

103. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID NO: 112 y una secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 113, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID NO: 114 y una secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 115.

104. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en donde el segundo dominio de unión comprende

a) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 40 y 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43 o 44, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 46-49; o

b) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 39 y 107, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 43 y 44, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 46-49; o

c) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 o 107, (b)

CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 40 y 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 46-49; o

d) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 39 y 107, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 40 y 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 43 y 44, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 47-49; o

e) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y (c) CDR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 71 y 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 75-78; o

f) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 69 y 70, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ

ID NO: 75-78; o

g) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 69 y 70, y (c) CDR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 71 y 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 76-78.

105. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 104, en donde el segundo dominio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47.

106. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 104, en donde el segundo dominio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76.

107. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 104 a 106, en donde el segundo dominio de unión es humanizado.

108. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 104 a 107, en donde el segundo dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:

a) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 50, 52, 53,

105 y 106;

b) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 51 y 54-67; y

c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);

d) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 79 y 81-87;

e) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 80 y 88-94; y

f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

109. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 104 a 107, en donde el segundo dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:

a) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 52, 53, 105 y 106;

b) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 54-67; y

c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);

d) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 81-87;

e) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 88-94; y

f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

110. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 104 a 107, en donde el segundo dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:

a) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 50, 52, 53, 105 y 106;

b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 51 y 54-67; y

- c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);
- d) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 79 y 81-87;
- e) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 80 y 88-94; y
- f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

111. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 104 a 107, en donde el segundo dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:

- a) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 52, 53, 105 y 106;
- b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 54-67; y
- c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);
- d) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 81-87;
- e) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 88-94; y
- f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

112. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 104 a 107, en donde la segunda mitad del anticuerpo de aminoácidos comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 53 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 55 o SEQ ID NO: 62.

113. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 112, en donde la segunda mitad del anticuerpo de aminoácidos comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 52 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 55; o una secuencia de VH de SEQ ID NO: 53 y una secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 62.

114. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 104 a 113, en donde el primer dominio de unión es humanizado.

115. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 104 a 114, en donde el primer dominio de unión comprende un primer dominio variable de la

cadena pesada y un primer dominio variable de la cadena liviana, en donde el primer dominio variable de la cadena pesada está ligado a una primera región constante de la cadena pesada y el primer dominio variable de la cadena liviana está ligado a una primera región constante de la cadena liviana; y el segundo dominio de unión comprende un segundo dominio variable de la cadena pesada y un segundo dominio variable de la cadena liviana, en donde el segundo dominio variable de la cadena pesada está ligado a una segunda región constante de la cadena pesada y el segundo dominio variable de la cadena liviana está ligado a una segunda región constante de la cadena liviana.

116. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 115, en donde la primera región constante de la cadena pesada comprende una mutación de botón y la segunda región constante de la cadena pesada comprende una mutación de ojal; o en donde la primera región constante de la cadena pesada comprende una mutación de ojal y la segunda región constante de la cadena pesada comprende una mutación de botón.

117. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 116, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 y en donde la mutación de botón comprende una mutación T366W.

118. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 116 o la reivindicación 117, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 y en donde la mutación de ojal comprende al menos una, al menos dos, o tres mutaciones seleccionadas de T366S, L368A y Y407V.

119. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 118, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 y en donde la mutación de ojal comprende las mutaciones T366S, L368A y Y407V.

120. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 115 a 119, en donde la primera región constante de la cadena pesada y/o la segunda región constante de la cadena pesada comprende una sustitución N297G (numeración EU).

121. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 120, en donde la primera región constante de la cadena pesada y la segunda región constante de la cadena pesada comprenden, cada una, una sustitución N297G (numeración EU).

122. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 115 a 121, en donde:

- a) la primera región constante de la cadena pesada también comprende una sustitución S183K (numeración EU) y la primera región constante de la cadena liviana comprende una sustitución V133E (numeración EU), y la segunda región

constante de la cadena pesada también comprende una sustitución S183E (numeración EU) y la segunda región constante de la cadena liviana comprende una sustitución V133K (numeración EU); o

b) la primera región constante de la cadena pesada también comprende una sustitución S183E (numeración EU) y la primera región constante de la cadena liviana comprende una sustitución V133K (numeración EU), y la segunda región constante de la cadena pesada también comprende una sustitución S183K (numeración EU) y la segunda región constante de la cadena liviana comprende una sustitución V133E (numeración EU).

123. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 115 a 122, en donde la primera región constante de la cadena pesada y/o la segunda región constante de la cadena pesada también comprende al menos una sustitución seleccionada de M428L y N434S (numeración EU).

124. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 123, en donde la primera región constante de la cadena pesada y la segunda región constante de la cadena pesada también comprenden, cada una, al menos una sustitución seleccionada de M428L y N434S (numeración EU).

125. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 124, en donde la primera región constante de la cadena pesada y la segunda región constante de la cadena pesada también comprenden, cada una, las sustituciones M428L y N434S (numeración EU).

126. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 115 a 125, en donde:

a) la primera región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 96, 184, 98, 186, 117, 188, 119 y 190, y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103; y la región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 97, 185, 99, 187, 118, 189, 120 y 191, y la segunda región constante de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o

b) la segunda región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 96, 184, 98, 186, 117, 188, 119 y 190, y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103; y la primera región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 97, 185,

99, 187, 118, 189, 120 y 191, y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.

127. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 126, en donde:

- a) la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 o 184 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97 o 185 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- b) la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 o 186 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99 o 187 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- c) la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 o 184 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97 o 185 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- d) la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98 o 186 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99 o 187 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- e) la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 o 189 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 o 188 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- f) la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 120 o 191 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 o 190 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o

g) la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 o 189 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 o 188 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o

h) la segunda región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 o 191 y la segunda región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, y la primera región constante de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 o 190 y la primera región constante de la cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.

128. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 127, en donde el anticuerpo se une a KLK5 humana con una K_D de menos de 60 pM, menos de 30 pM, menos de 20 pM, menos de 10 pM, o menos de 5 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales.

129. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 128, en donde el anticuerpo inhibe la actividad de proteasa KLK5 humana con una IC_{50} de menos de 5 nM, o menos de 3 nM, o menos de 2 nM, o menos de 1 nM.

130. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 129, en donde el anticuerpo se une a KLK5 humana con una K_D de menos de 60 pM, menos de 30 pM, menos de 20 pM, menos de 10 pM, o menos de 5 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales; y en donde el anticuerpo inhibe la actividad de proteasa KLK5 humana con una IC_{50} de menos de 5 nM, o menos de 3 nM, o menos de 2 nM, o menos de 1 nM.

131. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 129 o la reivindicación 130, en donde la inhibición de la actividad de proteasa KLK5 humana es la inhibición de la escisión mediada por KLK5 humana del sustrato Boc-Val-Pro-Arg-AMC.

132. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a

131, en donde el anticuerpo se une a KLK7 humana con una K_D de menos de 20 pM, o menos de 15 pM, o menos de 10 pM, menos de 5 pM, o menos de 3 pM, o menos de 2 pM, o menos de 1 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales.

133. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 132, en donde el anticuerpo inhibe la actividad de proteasa KLK7 humana con una IC50 de menos de 5 nM, o menos de 3 nM, o menos de 2 nM, o menos de 1 nM.

134. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 133, en donde el anticuerpo se une a KLK7 humana con una K_D de menos de 20 pM, o menos de 15 pM, o menos de 10 pM, menos de 5 pM, o menos de 3 pM, o menos de 2 pM, o menos de 1 pM, según se midió mediante resonancia de plasmones superficiales; y en donde el anticuerpo inhibe la actividad de proteasa KLK7 humana con una IC50 de menos de 5 nM, o menos de 3 nM, o menos de 2 nM, o menos de 1 nM.

135. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 133 o la reivindicación 134, en donde la inhibición de actividad de proteasa KLK7 humana es la inhibición de escisión mediada por KLK7 humana de un sustrato que comprende la secuencia de aminoácidos RPKPVE- Nval-WRK (SEQ ID NO: 121), en donde Nval es norvalina.

136. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 135, en donde la K_D del anticuerpo biespecífico para KLK5 humana y la K_D del anticuerpo para KLK7 humana son hasta 3 veces, o hasta 2,5 veces, o hasta 2 veces o hasta 1,5 veces una con respecto a la otra.

137. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136.

138. Un ácido nucleico aislado que codifica el primer dominio de unión del anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136.

139. Un ácido nucleico aislado que codifica el segundo dominio de unión del anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136.

140. Una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 137.

141. Una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 138.

142. Una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 139.

143. Una célula huésped aislada que expresa el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136.

144. Una célula huésped aislada que expresa el primer dominio de unión del anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136.

145. Una célula huésped aislada que expresa el segundo dominio de unión del anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136.

146. Un método para producir un anticuerpo biespecífico que se une a KLK5 humana y KLK7 humana, que comprende cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 140 o la reivindicación 143 en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo.

147. El método de acuerdo con la reivindicación 146, que además comprende recuperar el anticuerpo de la célula huésped.

148. Un método para producir un anticuerpo biespecífico que se une a KLK5 humana y KLK7 humana, que comprende (i) cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 141 o la reivindicación 144 en condiciones adecuadas para la expresión del primer dominio de unión; y (ii) cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 142 o la reivindicación 145 en condiciones adecuadas para la expresión del segundo dominio de unión.

149. El método de acuerdo con la reivindicación 148, que también comprende recuperar el primer dominio de unión y el segundo dominio de unión y ensamblar el anticuerpo biespecífico.

150. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

151. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 150, que también comprende un agente terapéutico adicional.

152. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 151, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de KLK5.

153. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 152, en donde el inhibidor de KLK5 es un anticuerpo anti-KLK5.

154. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 153, en donde el anticuerpo anti-KLK5 comprende:

- a) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 39 y 107, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 40 y 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la

cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 43 y 44, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 46-49; o

b) un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 69 y 70, y (c) CDR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 71 y 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 75-78.

155. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 153 o la reivindicación 154, en donde el anticuerpo anti-KLK5 comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47.

156. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 153 o la reivindicación 154, en donde el anticuerpo anti-KLK5 comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76.

157. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 153 a 156, en donde el anticuerpo anti-KLK5 es un anticuerpo monoclonal.

158. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 153 a 157, en donde el anticuerpo anti-KLK5 es un anticuerpo humanizado o quimérico.

159. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 153 a 158, en donde el anticuerpo anti-KLK5 es un fragmento de anticuerpo que se une a KLK5 humana.

160. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 153-159, en donde el anticuerpo anti-KLK5 comprende una secuencia seleccionada de:

a) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 50, 52, 53, 105 y 106;

b) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 51 y 54-67; y

c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);

d) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 79 y 81-87;

e) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 80 y 88-94; y

f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

161. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 153-159, en donde el anticuerpo anti-KLK5 comprende una secuencia seleccionada de:

a) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 52, 53, 105 y 106;

b) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 54-67; y

c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);

d) una secuencia de VH que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 81-87;

e) una secuencia de VL que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con

respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 88-94; y
f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

162. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 153-159, en donde el anticuerpo anti-KLK5 comprende una secuencia seleccionada de:

- a) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 50, 52, 53, 105 y 106;
- b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 51 y 54-67; y
- c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);
- d) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 79 y 81-87;
- e) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 80 y 88-94; y
- f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

163. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 153-159, en donde el anticuerpo anti-KLK5 comprende una secuencia seleccionada de:

- a) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 52, 53, 105 y 106;
- b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 54-67; y
- c) una secuencia de VH como se definió en (a) y una secuencia de VL como se definió en (b);
- d) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 81-87;
- e) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 88-94; y
- f) una secuencia de VH como se definió en (d) y una secuencia de VL como se definió en (e).

164. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 153, en donde el anticuerpo anti-KLK5 es un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62.

165. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 153, en donde el anticuerpo anti-KLK5 es un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47, 48, 51 y 52.

166. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

167. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 166, que también comprende un agente terapéutico adicional.

168. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 167, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de KLK7.

169. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 168, en donde el inhibidor de KLK7 es un anticuerpo anti-KLK7.

170. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 169, en donde el anticuerpo anti-KLK7 es un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

171. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

172. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 150 a 171, que comprende un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente antiinflamatorio y un antibiótico.

173. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136.

174. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 173, que también comprende un agente terapéutico adicional.

175. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 174, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antiinflamatorio.

176. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 150 a 175, en donde la composición farmacéutica es para administración tópica.

177. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 150 a 175, en donde la composición farmacéutica es para administración subcutánea o intravenosa.

178. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y 34 a 62, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136, o la

composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 150 a 177 para usar como medicamento.

179. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y 34 a 62, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 150 a 177 para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea.

180. El anticuerpo, anticuerpo biespecífico o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 179, en donde el asma se selecciona de asma atópica, asma alérgica, asma no alérgica, asma inducida por el ejercicio, asma sensible a o exacerbada por la aspirina, asma leve, asma moderada a grave, asma sin tratamiento previo con corticosteroides, asma crónica, asma resistente a corticosteroides, asma insensible a corticosteroides, asma de diagnóstico reciente o sin tratar, asma debido a tabaquismo, asma no controlada tratada con corticosteroides, asma producida por linfocito T colaborador tipo 2 (Th2) o tipo 2 (Th2) alto o Tipo 2 (T2), asma eosinofílica, asma con periostina alta, asma con eosinófilos altos, asma de Th2 bajo o asma no producida por Th2, asma con periostina baja y asma con eosinófilos bajos.

181. El anticuerpo, anticuerpo biespecífico o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 180, en donde el asma es asma con eosinófilos bajos.

182. Una combinación de un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62, para usar como un medicamento.

183. Una combinación de un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62, para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea.

184. La combinación para usar de acuerdo con la reivindicación 183, en donde el asma se selecciona de asma atópica, asma alérgica, asma no alérgica, asma inducida por el ejercicio, asma sensible a o exacerbada por la aspirina, asma leve, asma moderada a grave, asma sin tratamiento previo con corticosteroides, asma crónica, asma resistente a corticosteroides, asma insensible a corticosteroides, asma de diagnóstico reciente o sin tratar, asma debido a tabaquismo, asma no controlada tratada con corticosteroides, asma producida por linfocito T colaborador tipo 2 (Th2) o tipo 2 (Th2) alto o Tipo 2 (T2), asma eosinofílica, asma con periostina alta, asma con eosinófilos altos, asma de Th2 bajo o asma

no producida por Th2, asma con periostina baja y asma con eosinófilos bajos.

185. La combinación de acuerdo con la reivindicación 184, en donde el asma es asma con eosinófilos bajos.

186. El uso del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y 34 a 62, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 150 a 177 en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea.

187. El uso de acuerdo con la reivindicación 186, en donde el asma se selecciona de asma atópica, asma alérgica, asma no alérgica, asma inducida por el ejercicio, asma sensible a o exacerbada por la aspirina, asma leve, asma moderada a grave, asma sin tratamiento previo con corticosteroides, asma crónica, asma resistente a corticosteroides, asma insensible a corticosteroides, asma de diagnóstico reciente o sin tratar, asma debido a tabaquismo, asma no controlada tratada con corticosteroides, asma producida por linfocito T colaborador tipo 2 (Th2) o tipo 2 (Th2) alto o Tipo 2 (T2), asma eosinofílica, asma con periostina alta, asma con eosinófilos altos, asma de Th2 bajo o asma no producida por Th2, asma con periostina baja y asma con eosinófilos bajos.

188. El uso de acuerdo con la reivindicación 187, en donde el asma es asma con eosinófilos bajos.

189. El uso de una combinación del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62, en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea.

190. El uso de acuerdo con la reivindicación 189, en donde el asma se selecciona de asma atópica, asma alérgica, asma no alérgica, asma inducida por el ejercicio, asma sensible a o exacerbada por la aspirina, asma leve, asma moderada a grave, asma sin tratamiento previo con corticosteroides, asma crónica, asma resistente a corticosteroides, asma insensible a corticosteroides, asma de diagnóstico reciente o sin tratar, asma debido a tabaquismo, asma no controlada tratada con corticosteroides, asma producida por linfocito T colaborador tipo 2 (Th2) o tipo 2 (Th2) alto o Tipo 2 (T2), asma eosinofílica, asma con periostina alta, asma con eosinófilos altos, asma de Th2 bajo o asma no producida por Th2, asma con periostina baja y asma con eosinófilos bajos.

191. El uso de acuerdo con la reivindicación 190, en donde el asma es asma con eosinófilos bajos.

192. El uso del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y 34 a 62, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 150 a 177 en la elaboración de un medicamento para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citosinas inflamatorias de la piel.

193. El uso de una combinación del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62 en la elaboración de un medicamento para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citosinas inflamatorias de la piel.

194. Un método para tratar a un individuo que tiene una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y 34 a 62, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 150 a 177.

195. Un método para tratar a un individuo que tiene una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea, que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27; y b) una cantidad eficaz del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62.

196. El método de acuerdo con la reivindicación 195, en donde el anticuerpo de (a) y el anticuerpo de (b) se administran de manera simultánea.

197. El método de acuerdo con la reivindicación 195, en donde el anticuerpo de (a) y el anticuerpo de (b) se administran de manera secuencial.

198. Un método para tratar a un individuo que tiene una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136, o una cantidad

eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 150 a 177.

199. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 194 a 198, en donde el asma se selecciona de asma atópica, asma alérgica, asma no alérgica, asma inducida por el ejercicio, asma sensible a o exacerbada por la aspirina, asma leve, asma moderada a grave, asma sin tratamiento previo con corticosteroides, asma crónica, asma resistente a corticosteroides, asma insensible a corticosteroides, asma de diagnóstico reciente o sin tratar, asma debido a tabaquismo, asma no controlada tratada con corticosteroides, asma producida por linfocito T colaborador tipo 2 (Th2) o tipo 2 (Th2) alto o Tipo 2 (T2), asma eosinofílica, asma con periostina alta, asma con eosinófilos altos, asma de Th2 bajo o asma no producida por Th2, asma con periostina baja y asma con eosinófilos bajos.

200. El método de acuerdo con la reivindicación 199, en donde el asma es asma con eosinófilos bajos.

201. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 194 a 198, en donde el individuo tiene síndrome de Netherton.

202. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 194 a 198, en donde el individuo tiene rosácea.

203. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 194 a 202, que además comprende administrar un agente terapéutico adicional al individuo.

204. El método de acuerdo con la reivindicación 203, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antiinflamatorio.

205. Un método para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citosinas inflamatorias de la piel en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y 34 a 62, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 150 a 177 para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis y/o restaurar la barrera epitelial.

206. Un método para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citosinas inflamatorias de la

piel en un individuo que comprende administrar al individuo a) una cantidad eficaz del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27; y b) una cantidad eficaz del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 62 para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis y/o restaurar la barrera epitelial.

207. El método de acuerdo con la reivindicación 206, en donde el anticuerpo de (a) y el anticuerpo de (b) se administran de manera simultánea.

208. El método de acuerdo con la reivindicación 206, en donde el anticuerpo de (a) y el anticuerpo de (b) se administran de manera secuencial.

209. Un método para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citosinas inflamatorias de la piel en un individuo que comprende administrar al individuo el anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 69 a 136; o una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 150 a 177 para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis y/o restaurar la barrera epitelial.

210. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 194 a 209, en donde la administración es administración subcutánea o intravenosa.

211. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 194 a 209, en donde la administración es administración tópica.

212. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 194 a 209, en donde la administración es administración intravenosa.

213. Un anticuerpo aislado que se une a KLK7 humana, en donde, cuando este se une a KLK7 humana, da como resultado un cambio conformacional de KLK7 humana, en donde el cambio conformacional resulta alostéricamente en la interrupción del sitio de unión al sustrato y/o el sitio activo de KLK7 humana.

214. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 213, que es un anticuerpo biespecífico.

215. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 214, en donde el anticuerpo biespecífico se une a KLK7 humana y KLK5 humana.

216. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 215, en donde, cuando este se une a KLK5 humana, da como resultado un cambio conformacional de KLK5 humana,

en donde el cambio conformacional resulta alostéricamente en la interrupción del sitio de unión al sustrato y/o el sitio activo de KLK5 humana.

217. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 216, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en KLK5 humana que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados de Pro130, Ser131, Ala132, Gly133, Val162, Leu163, Ser164, Gln165, Lys166, Arg167, Glu169, Asp170, Ala171, Tyr172, Pro173, Arg174, Gln174A, Ile176, Asp177, Asp178, Gly184, Asp185, Lys186, Ala186A, Arg188, Asn223, Arg224, Pro225 y Lys233 de acuerdo con la numeración de proteasa estándar.

218. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 217, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en KLK5 humana que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en Pro130, Ser131, Ala132, Val162, Leu163, Ser164, Gln165, Lys166, Arg167, Glu169, Asp170, Ala171, Tyr172, Pro173, Arg174, Gln174A, Ile176, Asp177, Asp178, Arg224 y Lys233 de acuerdo con la numeración de proteasa estándar.

219. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 217, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en KLK5 humana que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados de Pro130, Ser131, Ala132, Gly133, Val162, Leu163, Ser164, Gln165, Lys166, Arg167, Glu169, Asp170, Ala171, Tyr172, Pro173, Arg174, Gln174A, Ile176, Asp177 y Lys233 de acuerdo con la numeración de proteasa estándar.

220. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 217, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en KLK5 humana que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados de Ser131, Ala132, Gly133, Leu163, Ser164, Gln165, Lys166, Arg167, Glu169, Asp170, Ala171, Pro173, Arg174, Gly184, Asp185, Lys186, Ala186A, Arg188, Asn223, Arg224 y Pro225 de acuerdo con la numeración de proteasa estándar.

221. El anticuerpo aislado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 213-220, en donde el anticuerpo se une a un epítipo dentro de los aminoácidos R71-N82, K152-S158 y/o Q211-K222 de KLK7 (SEQ ID NO: 4).

222. El anticuerpo aislado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 213-221, en donde el anticuerpo se une a un epítipo que comprende uno o más de los aminoácidos H72, P73, G74, S76, Q78, N82, N157, K211 y/o T213 de KLK7 (SEQ ID NO: 4).

223. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en donde cuando se une a KLK7 humana da como resultado un cambio conformacional de KLK7 humana, en donde el cambio

conformacional resulta alostéricamente en la interrupción del sitio de unión al sustrato y/o el sitio activo de KLK7 humana.

224. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 223, en donde, cuando este se une a KLK5 humana, da como resultado un cambio conformacional de KLK5 humana, en donde el cambio conformacional resulta alostéricamente en la interrupción del sitio de unión al sustrato y/o el sitio activo de KLK5 humana.

225. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en donde cuando se une a KLK5 humana da como resultado un cambio conformacional de KLK5 humana, en donde el cambio conformacional resulta alostéricamente en la interrupción del sitio de unión al sustrato y/o el sitio activo de KLK5 humana.

226. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 224 o la reivindicación 225, en donde el anticuerpo se une a un epítipo on KLK5 humana que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados de Pro130, Ser131, Ala132, Gly133, Val162, Leu163, Ser164, Gln165, Lys166, Arg167, Glu169, Asp170, Ala171, Tyr172, Pro173, Arg174, Gln174A, Ile176, Asp177, Asp178, Gly184, Asp185, Lys186, Ala186A, Arg188, Asn223, Arg224, Pro225 y Lys233 de acuerdo con la numeración de proteasa estándar.

227. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 226, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en KLK5 humana que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en Pro130, Ser131, Ala132, Val162, Leu163, Ser164, Gln165, Lys166, Arg167, Glu169, Asp170, Ala171, Tyr172, Pro173, Arg174, Gln174A, Ile176, Asp177, Asp178, Arg224 y Lys233 de acuerdo con la numeración de proteasa estándar.

228. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 226, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en KLK5 humana que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados de Pro130, Ser131, Ala132, Gly133, Val162, Leu163, Ser164, Gln165, Lys166, Arg167, Glu169, Asp170, Ala171, Tyr172, Pro173, Arg174, Gln174A, Ile176, Asp177 y Lys233 de acuerdo con la numeración de proteasa estándar.

229. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 226, en donde el anticuerpo se une a un epítipo on KLK5 humana que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados de Ser131, Ala132, Gly133, Leu163, Ser164, Gln165, Lys166, Arg167, Glu169, Asp170, Ala171, Pro173, Arg174, Gly184, Asp185, Lys186, Ala186A, Arg188, Asn223, Arg224 y Pro225 de acuerdo con la numeración de proteasa estándar.

230. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 223 a 229, en donde el anticuerpo se une a un epítipo dentro de los aminoácidos R71-N82, K152-S158 y/o Q211-K222 de KLK7 (SEQ ID NO: 4).

231. El anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 223 a 230, en donde el anticuerpo se une a un epítipo que comprende uno o más de los aminoácidos H72, P73, G74, S76, Q78, N82, N157, K211 y/o T213 de KLK7 (SEQ ID NO: 4).

232. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 213 a 222 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

233. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 223 a 231 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

234. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 213 a 222, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 223 a 231, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 232 o la reivindicación 233 para usar como medicamento.

235. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 213 a 222, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 223 a 231, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 232 o la reivindicación 233 para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea.

236. El anticuerpo, anticuerpo biespecífico o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 235, en donde el asma se selecciona de asma atópica, asma alérgica, asma no alérgica, asma inducida por el ejercicio, asma sensible a o exacerbada por la aspirina, asma leve, asma moderada a grave, asma sin tratamiento previo con corticosteroides, asma crónica, asma resistente a corticosteroides, asma insensible a corticosteroides, asma de diagnóstico reciente o sin tratar, asma debido a tabaquismo, asma no controlada tratada con corticosteroides, asma producida por linfocito T colaborador tipo 2 (Th2) o tipo 2 (Th2) alto o Tipo 2 (T2), asma eosinofílica, asma con periostina alta, asma con eosinófilos altos, asma de Th2 bajo o asma no producida por Th2, asma con periostina baja y asma con eosinófilos bajos.

237. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 213 a 222, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 223 a 231, o la

composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 232 o la reivindicación 233 para usar para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citosinas inflamatorias de la piel.

238. El uso del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 213 a 222, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 223 a 231, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 232 o la reivindicación 233 en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea.

239. El uso de acuerdo con la reivindicación 238, en donde el asma se selecciona de asma atópica, asma alérgica, asma no alérgica, asma inducida por el ejercicio, asma sensible a o exacerbada por la aspirina, asma leve, asma moderada a grave, asma sin tratamiento previo con corticosteroides, asma crónica, asma resistente a corticosteroides, asma insensible a corticosteroides, asma de diagnóstico reciente o sin tratar, asma debido a tabaquismo, asma no controlada tratada con corticosteroides, asma producida por linfocito T colaborador tipo 2 (Th2) o tipo 2 (Th2) alto o Tipo 2 (T2), asma eosinofílica, asma con periostina alta, asma con eosinófilos altos, asma de Th2 bajo o asma no producida por Th2, asma con periostina baja y asma con eosinófilos bajos.

240. El uso del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 213 a 222, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 223 a 231, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 232 o la reivindicación 233 en la elaboración de un medicamento para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citosinas inflamatorias de la piel.

241. Un método para tratar a un individuo que tiene una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 213 a 222, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 223 a 231, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 232 o la reivindicación 233.

242. El método de acuerdo con la reivindicación 241, en donde el asma se selecciona de asma atópica, asma alérgica, asma no alérgica, asma inducida por el ejercicio, asma

sensible a o exacerbada por la aspirina, asma leve, asma moderada a grave, asma sin tratamiento previo con corticosteroides, asma crónica, asma resistente a corticosteroides, asma insensible a corticosteroides, asma de diagnóstico reciente o sin tratar, asma debido a tabaquismo, asma no controlada tratada con corticosteroides, asma producida por linfocito T colaborador tipo 2 (Th2) o tipo 2 (Th2) alto o Tipo 2 (T2), asma eosinofílica, asma con periostina alta, asma con eosinófilos altos, asma de Th2 bajo o asma no producida por Th2, asma con periostina baja y asma con eosinófilos bajos.

243. Un método para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citosinas inflamatorias de la piel en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 213 a 222, el anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 223 a 231, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 232 o la reivindicación 233 para reducir la inflamación del epitelio, reducir la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis y/o restaurar la barrera epitelial.

244. El anticuerpo, anticuerpo biespecífico o composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 179 o la reivindicación 235, en donde la enfermedad es síndrome de Netherton.

245. La combinación para usar de acuerdo con la reivindicación 183, en donde la enfermedad es síndrome de Netherton.

246. El uso de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 186, 189 y 238, en donde la enfermedad es síndrome de Netherton.

247. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 192, 193 y 240, en donde el medicamento es para reducir la inflamación del epitelio, la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial, y/o reducir las citosinas inflamatorias de la piel en un individuo con síndrome de Netherton.

248. Un anticuerpo biespecífico para usar en el tratamiento de Síndrome de Netherton, en donde el anticuerpo biespecífico comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de SEQ ID NO: 112 o 194, y una

secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 113, y el segundo dominio de unión que comprende una secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 114 o 195, y una secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de SEQ ID NO: 115.

249. Un anticuerpo anti-KLK5 para usar en el tratamiento de síndrome de Netherton, en donde el anticuerpo anti-KLK5 comprende (a) una secuencia de VH de SEQ ID NO: 52 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 55; o (b) una secuencia de VH de SEQ ID NO: 53 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 62.

250. Un anticuerpo anti-KLK7 para usar en el tratamiento de síndrome de Netherton, en donde el anticuerpo anti-KLK7 comprende (a) una secuencia de VH de SEQ ID NO: 29 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 32; o (b) una secuencia de VH de SEQ ID NO: 30 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 38.

251. Una combinación de anticuerpos para usar en el tratamiento de síndrome de Netherton, en donde la combinación de anticuerpos comprende un anticuerpo anti-KLK5 y un anticuerpo anti-KLK7, en donde el anticuerpo anti-KLK5 comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 52 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 55, o una secuencia de VH de SEQ ID NO: 53 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 62; y en donde el anticuerpo anti-KLK7 comprende una secuencia de VH de SEQ ID NO: 29 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 32, o una secuencia de VH de SEQ ID NO: 30 y una secuencia de VL de SEQ ID NO: 38.

252. Un método para tratar a un individuo que tiene una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del anticuerpo biespecífico, en donde el anticuerpo biespecífico comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana e inhibe la actividad de proteasa KLK7 y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana e inhibe la actividad de proteasa KLK5.

253. Un método para tratar a un individuo que tiene una enfermedad seleccionada de síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea, que comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-KLK5 y un anticuerpo anti-KLK7, en donde el anticuerpo anti-KLK5 inhibe la actividad de proteasa KLK5, y en donde el anticuerpo anti-KLK7 inhibe la actividad de proteasa KLK7.

254. Un método para reducir inflamación del epitelio, la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citocinas inflamatorias de la piel

en un individuo que comprende administrar al individuo un antagonista KLK5 y un antagonista KLK7.

255. El método de acuerdo con la reivindicación 254, en donde el antagonista KLK5 es un anticuerpo anti-KLK5 y/o el antagonista KLK7 es un anticuerpo anti-KLK7.

256. Un método para reducir la inflamación del epitelio, la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citosinas inflamatorias de la piel en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del anticuerpo biespecífico, en donde el anticuerpo biespecífico comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana e inhibe la actividad de proteasa KLK7 y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana e inhibe la actividad de proteasa KLK5.

257. Un método para reducir la inflamación del epitelio, la permeabilidad del epitelio, reducir la pérdida de agua transepidérmica, reducir los infiltrados dérmicos, reducir la paraqueratosis, restaurar la barrera epitelial y/o reducir las citosinas inflamatorias de la piel en un individuo que comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-KLK5 y un anticuerpo anti-KLK7, en donde el anticuerpo anti-KLK5 inhibe actividad de proteasa KLK5, y en donde el anticuerpo anti-KLK7 inhibe la actividad de proteasa KLK7.

258. Un método para mejorar la erupción cutánea y/o descamación en un individuo con síndrome de Netherton que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del anticuerpo biespecífico, en donde el anticuerpo biespecífico comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en donde el primer dominio de unión se une a KLK7 humana e inhibe la actividad de proteasa KLK7 y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana e inhibe la actividad de proteasa KLK5.

259. Un método para mejorar la erupción cutánea y/o descamación en un individuo con síndrome de Netherton que comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-KLK5 y un anticuerpo anti-KLK7, en donde el anticuerpo anti-KLK5 inhibe la actividad de proteasa KLK5, y en donde el anticuerpo anti-KLK7 inhibe la actividad de proteasa KLK7.

260. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 192, 193, 240 o 247 o el método de cualquiera de las reivindicaciones 205, 206, 209, 243 o 254-257, o el anticuerpo, anticuerpo biespecífico, o composición farmacéutica para usar de la forma de realización 237, en donde las citosinas inflamatorias de la piel son una o más de IL-8, TNF α , IL-6, IL-4 y/o G-CSF.