

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un anticuerpo aislado que se une a la peptidasa 7 relacionada con la calicreína humana (KLK7), en el que el anticuerpo:

5 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 la que Nval es norvalina; y/o

10 b) se une a KLK7 humano 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 medida por resonancia de plasmón superficial;

15 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 la KLK7 humana, en el que el anticuerpo comprende

20 un dominio variable de 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 cadena ligera (VL) que comprende (d) CDR-L1 que
25 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 la reivindicación 1, que comprende un dominio variable de 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
30 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, y un dominio variable (VL) de cadena ligera 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
35 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

4. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una secuencia seleccionada de:

40 (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

45 (c) una secuencia VH como se define en (a) y una secuencia VL como se define en (b).

5. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el anticuerpo se une a KLK7 humano con una K_D de menos de 20 pM, o menos de 15 pM, o menos de 10 pM, menos de
50 5 pM o menos de 3 pM, o menos de 2 pM, o menos de 1 pM, medido por resonancia de plasmón superficial; y en el que el anticuerpo inhibe la actividad de la 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, opcionalmente, en el

que la inhibición de la actividad de la proteasa KLK7 humana es la inhibición de la KLK7 humana escisión mediada por un sustrato que comprende la secuencia de aminoácidos RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121), en la que Nval es norvalina.

5 6. Un anticuerpo que se une específicamente a la KLK7 humana, que compite por unirse a la KLK7 humana con el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que opcionalmente el anticuerpo:

10 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 la que Nval es norvalina, con un IC50 de menos de 5 nM, o menos de 3 nM, o menos de 2 nM, o menos de 1 nM; y/o

15 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 medida por resonancia de plasmón superficial.

7. Un anticuerpo que se une a la KLK5 humana, en el que el anticuerpo comprende:

20 a) un dominio variable de 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 cadena ligera (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

25 b) un dominio variable de 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 cadena ligera (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

35 c) un dominio variable de 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 cadena ligera (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

45 d) un dominio variable de 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 (VL) de cadena ligera 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

50 e) un dominio variable de 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 (VL) de cadena ligera 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

5 f) un dominio variable de 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 cadena ligera (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

15 g) un dominio variable de 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 cadena ligera (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.

8. El anticuerpo de la reivindicación 7, que comprende una secuencia seleccionada de:

25 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

30 c) una secuencia VH como se define en (a) y una secuencia VL como se define en (b);

d) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 79 y 81-87;

35 e) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 80 y 88-94; y

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

40 9. El anticuerpo de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el anticuerpo se une a la 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, medida por resonancia de plasmones superficiales; y/o en el que el anticuerpo inhibe la actividad de la proteasa KLK5 humana con una CI_{50} inferior a 5 nM, inferior a 3 nM, inferior a 2 nM o inferior a 1 nM; donde opcionalmente la inhibición de la actividad de la proteasa KLK5 humana es la inhibición de la escisión mediada por KLK5 humana del sustrato Boc-Val-Pro-Arg-AMC.

45 10. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico, opcionalmente en el que el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico.

50 11. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Una célula huésped aislada, en la que la célula huésped comprende el ácido nucleico de la reivindicación 11 y/o expresa el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 5 13. Un método para producir un anticuerpo que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 12 en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo y, opcionalmente, recuperar el anticuerpo de la célula huésped.
- 10 14. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en el que el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en el que el primer dominio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende (un) 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
- 15 dominio variable de cadena ligera (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.
- 20 15. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 14, en el que 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;
- 25 (b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 31-38; y
- (c) una secuencia VH como se define en (a) y una secuencia VL como se define en (b).
- 30 16. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que el segundo dominio de unión comprende:
- a) un dominio variable de 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
- 35 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 (VL) de cadena ligera 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
- 40 b) un dominio variable de 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 cadena ligera (VL)
- 45 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.
- 50 17. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que 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;
- 5 b) una secuencia de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 51 y 54-67; y
- c) una secuencia VH como se define en (a) y una secuencia VL como se define en (b);
- 10 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
- 15 f) una secuencia VH como se define en (d) y una secuencia VL como se define en (e).
18. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en el que el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos VH de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 30 y una secuencia de aminoácidos VL de SEQ ID NO: 32 o SEQ ID NO: 38, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia 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.
- 20 19. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, donde el primer dominio de unión comprende un primer dominio variable de cadena pesada y un primer dominio variable de cadena ligera, en el que el primer dominio variable de cadena pesada está enlazado a una primera región constante de cadena pesada y el primer dominio variable de cadena ligera está enlazado a una primera región constante de cadena ligera; y el segundo dominio de unión comprende un segundo dominio variable de cadena pesada y un segundo dominio variable de cadena ligera, en el que el segundo dominio variable de cadena pesada está enlazado a una segunda región constante de cadena pesada y el segundo dominio variable de cadena ligera está enlazado a una segunda región constante de cadena ligera, y en el que:
- 25 a) la primera región constante de 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 cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103; y la región constante de 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 cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o
- 30 b) la segunda región constante de 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 cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103; y la primera región constante de 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 cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.
- 35 40 45 20. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 14, que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en el que el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en el que (i) el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 108 o 192, y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 109, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 110 o 193, y una
- 50

- secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 111; o (ii) el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 112 o 194, y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 113, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 114 o 195, y una
- 5 secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 115; o (iii) el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 108 y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 109, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 110 y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 111; o (iv) el primer dominio de unión comprende
- 10 una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 112 y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 113, y el segundo dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 114 y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 115.
- 15 21. Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en el que el primer dominio de unión se une a KLK7 humana y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humana, en el que el segundo dominio de unión comprende
- a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende (a) CDR-H1 que comprende la
- 20 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 cadena ligera (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
- 25 secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 46-49; o
- b) un dominio variable de 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
- 30 aminoácidos de SEQ ID NO: 42, y un dominio variable de cadena ligera (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
- 35 c) un dominio variable de 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 (VL) de cadena ligera que comprende
- 40 (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 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
- 45 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 (VL) de cadena ligera 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
- 50 e) un dominio variable de 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 (VL) de cadena ligera 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
- 5 secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 75-78; o
- f) un dominio variable de 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
- 10 aminoácidos de SEQ ID NO: 72, y un dominio variable de cadena ligera (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
- 15 g) un dominio variable de 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 cadena ligera (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e)
- 20 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.
22. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 21, en el que el segundo dominio de unión comprende una secuencia seleccionada de:
- 25 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
- 30 NO: 51 y 54-67; y
- c) una secuencia VH como se define en (a) y una secuencia VL como se define en (b);
- d) una secuencia de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID
- 35 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
- 40 f) una secuencia VH como se define en (d) y una secuencia VL como se define en (e).
23. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en el que el primer dominio de unión comprende un primer dominio variable de cadena pesada y un primer dominio variable de cadena ligera, en el que el primer dominio variable de cadena pesada está enlazado a una primera región constante de cadena pesada y el primer dominio variable de la cadena ligera está enlazado a una primera región constante de la cadena ligera; y el segundo dominio de unión comprende un segundo dominio variable de cadena pesada y un segundo dominio variable de cadena ligera, en el que el segundo dominio variable de cadena pesada está enlazado a una segunda región constante de cadena pesada y el segundo dominio variable de cadena ligera está enlazado a una segunda región constante de cadena ligera; opcionalmente en el que la primera región constante de cadena pesada comprende una mutación de botón y la segunda región constante de cadena pesada comprende una mutación de hueco; o en el que la primera región constante de cadena pesada
- 45
- 50

comprende una mutación de hueco y la segunda región constante de cadena pesada comprende una mutación de botón.

24. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 23, en el que:

5 a) la primera región constante de cadena pesada comprende además una sustitución S183K (numeración EU) y la primera región constante de cadena ligera comprende una sustitución V133E (numeración EU), y la segunda región constante de cadena pesada comprende además una sustitución S183E (numeración EU) y la segunda región constante de cadena ligera comprende una sustitución V133K (numeración EU); o

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

25. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 23 o la reivindicación 24, en el que la primera región constante de cadena pesada y/o la segunda región constante de cadena pesada comprende además al menos una sustitución seleccionada de M428L y N434S (numeración EU).

26. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que:

25 a) la primera región constante de 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 cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103; y la región constante de 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 cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; o

30 b) la segunda región constante de 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 cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103; y la primera región constante de 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 cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104.

27. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26, en el que el anticuerpo se une a KLK5 humano 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, medido por resonancia de plasmones superficiales; y/o en el que el anticuerpo inhibe la actividad de la 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, opcionalmente en el que la inhibición de la actividad de la proteasa KLK5 humana es la inhibición de la escisión mediada por KLK5 humana del sustrato Boc-Val-Pro-Arg-AMC.

45 28. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 27, en el que el anticuerpo se une a KLK7 humano 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, medido por resonancia de plasmones superficiales; y/o en el que el anticuerpo inhibe la actividad de la 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, opcionalmente en el que la inhibición de la actividad de la proteasa KLK7 humana es la inhibición

de la proteasa humana La escisión mediada por KLK7 de un sustrato que comprende la secuencia de aminoácidos RPKPVE-Nval-WRK (SEQ ID NO: 121), en la que Nval es norvalina.

5 29. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 29; o el primer dominio de unión y/o el segundo dominio de unión del anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 28.

10 30. Una célula huésped aislada, en la que la célula huésped comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 29 y/o expresa el anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 28; y/o expresa el primer dominio de unión y/o el segundo dominio de unión del anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 28.

15 31. Un método para producir un anticuerpo biespecífico que se une a KLK5 humano y KLK7 humano, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 30 en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo y, opcionalmente, recuperar el anticuerpo de la célula huésped.

20 32. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en el que la composición farmacéutica comprende además un agente terapéutico adicional, opcionalmente en el que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de KLK5, opcionalmente en el que el inhibidor de KLK5 es un anticuerpo anti-KLK5.

25 33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, en el que el anticuerpo anti-KLK5 comprende:

30 a) un dominio variable de 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 (VL) de cadena ligera 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

35 b) un dominio variable de 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 cadena ligera (VL) que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, (e) 40 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.

45 34. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, en la que el anticuerpo anti-KLK5 es un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.

50 35. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en el que la composición farmacéutica comprende además un agente terapéutico adicional, opcionalmente en el que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de KLK7, opcionalmente en el que el inhibidor de KLK7 es un anticuerpo anti-KLK7, en el que opcionalmente el anticuerpo anti-KLK7 es un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

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

5

37. El anticuerpo aislado de la reivindicación 36, que es un anticuerpo biespecífico, opcionalmente en el que el anticuerpo biespecífico se une a la KLK7 humana y a la KLK5 humana, opcionalmente en el que cuando se une a la KLK5 humana da como resultado un cambio conformacional de la KLK5 humana, en el que el cambio conformacional da como resultado alostéricamente la interrupción del sitio de unión al sustrato y/o el sitio activo de la KLK5 humana.

10

38. El anticuerpo aislado de la reivindicación 37, en el que el anticuerpo se une a un epítipo en KLK5 humano 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 estándar de proteasas; o en el que el anticuerpo se une a un epítipo en KLK5 humano 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 estándar de proteasas; o en el que el anticuerpo se une a un epítipo en KLK5 humano 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 estándar de proteasas; o en el que el anticuerpo se une a un epítipo en KLK5 humano 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 estándar de proteasas.

15

20

25

39. El anticuerpo aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en el que 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); en el que el anticuerpo se une opcionalmente 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).

35

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

40

41. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 44.

45

42. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 36 a 39, el anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 28 y 40, la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 y 41, o una combinación de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para uso como medicamento.

50

43. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 36 a 39, el anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 28 y 40, la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 y 41, o una combinación de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para uso en (a) el tratamiento de enfermedades seleccionadas del síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea; o (b) 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 citoquinas inflamatorias de la piel.

44. Uso del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 36 a 39, el anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 28 y 40, la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 y 41, o una combinación de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en la fabricación de un medicamento para (a) tratar enfermedades seleccionadas del síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea; o (b) 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 citoquinas inflamatorias de la piel.

45. Un método para tratar a un individuo que tiene una enfermedad seleccionada de Síndrome de Netherton, asma, dermatitis atópica, psoriasis, esofagitis eosinofílica y rosácea; o 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 citocinas inflamatorias de la piel, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 36 a 39, el anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 28 y 40, la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 y 41, o una combinación de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.

46. El anticuerpo, anticuerpo biespecífico o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 43, el uso de la reivindicación 44, o el método de la reivindicación 45, en el que el asma se selecciona de asma atópica, asma alérgica, asma no alérgica, asma inducida por ejercicio, asma, asma sensible/exacerbada a la aspirina, asma leve, asma de moderada a grave, asma sin tratamiento previo con corticosteroides, asma crónica, asma resistente a los corticosteroides, asma refractaria a los corticosteroides, asma recién diagnosticada y no tratada, asma debida al tabaquismo, asma no controlada con corticosteroides, linfocitos T auxiliares tipo 2 (Th2) o tipo 2 (Th2) alto, o asma tipo 2 (T2), asma eosinofílica, asma con alto nivel de periostina, asma con alto nivel de eosinófilos, asma con nivel bajo de Th2 o asma no impulsada por Th2, asma con nivel bajo de periostina y asma con bajos niveles de eosinófilos.

47. 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 de (a) un anticuerpo biespecífico, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en el que el primer dominio de unión se une a la KLK7 humana e inhibe la actividad de la proteasa KLK7 y el segundo dominio de unión se une a la KLK5 humana e inhibe la actividad de la proteasa KLK5; o (b) un anticuerpo anti-KLK5 y un anticuerpo anti-KLK7, en el que el anticuerpo anti-KLK5 inhibe la actividad de la proteasa KLK5, y en el que el anticuerpo anti-KLK7 inhibe la actividad de la proteasa KLK7.

48. 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 citocinas inflamatorias de la piel en un individuo que comprende administrar al individuo (a) un antagonista de KLK5 y un antagonista de KLK7, en el que opcionalmente el antagonista de KLK5 es un anticuerpo anti-KLK5 y/o el antagonista de KLK7 es un anticuerpo anti-KLK7, opcionalmente en el que el anticuerpo anti-KLK5 inhibe la actividad de la proteasa KLK5, y en el que el anticuerpo anti-KLK7 inhibe la actividad de proteasa KLK7; o (b) un anticuerpo biespecífico, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en el que el primer dominio de unión se une a KLK7 humano e inhibe la actividad de la proteasa KLK7 y el segundo dominio de unión se une a KLK5 humano e inhibe la actividad de la proteasa KLK5.
49. Un método para mejorar la erupción cutánea y/o la descamación en un individuo con síndrome de Netherton que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (a) un anticuerpo biespecífico, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, en el que el primer dominio de unión se une a la KLK7 humana e inhibe la actividad de la proteasa KLK7 y el segundo dominio de unión se une a la KLK5 humana e inhibe la actividad de la proteasa KLK5; o (b) un anticuerpo anti-KLK5 y un anticuerpo anti-KLK7, en el que el anticuerpo anti-KLK5 inhibe la actividad de la proteasa KLK5, y en el que el anticuerpo anti-KLK7 inhibe la actividad de la proteasa KLK7.