COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS HUMANIZADOS CONTRA LIGANDOS DE TIPO TNF 1A (TL1A) Y SUS USOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RECIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisoria de EE. UU. n.º 63/150,825, presentada el jueves, 18 de febrero de 2021, la Solicitud Provisoria de los EE. UU. n.º 63/180,892, presentada el miércoles, 28 de abril de 2021, la Solicitud Provisoria de los EE. UU. n.º 63/226,037, presentada el martes, 27 de julio de 2021, la Solicitud Provisoria de los EE. UU. n.º 63/285,781, presentada el viernes, 03 de diciembre de 2021, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se presentó de forma electrónica en formato ASCII y se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el viernes, 11 de febrero de 2022, se denomina 56884-787_601_SL.txt y su tamaño es de 324,684 bytes.

1. ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) se refiere a un conjunto de trastornos intestinales que causan afecciones inflamatorias en el tubo digestivo. Las formas graves de IBD pueden caracterizarse por fibrosis intestinal, que es la acumulación de tejido cicatricial en la pared intestinal. Los principales tipos de IBD son la colitis ulcerosa (UC) y la enfermedad de Crohn (CD). Tanto la UC como la CD son afecciones inflamatorias crónicas, recidivantes y remitentes del tubo digestivo que comienzan con mayor frecuencia durante la adolescencia y la adultez temprana. La UC involucra la capa mucosa del intestino grueso y los síntomas incluyen dolor abdominal y diarrea, frecuentemente con sangre y mucosidad. La CD puede afectar todo el grosor de la pared intestinal y todas las partes del tracto GI desde la boca hasta el ano. Los síntomas de la CD incluyen dolor abdominal, diarrea y otros síntomas más insidiosos, tales como pérdida de peso, deficiencias nutricionales y fiebre. La prevalencia de la IBD en todo el mundo es de aproximadamente 5 millones y la enfermedad afecta a más de 2 millones de

personas en los EE. UU.

El estándar actual de atención para el tratamiento de pacientes con IBD de moderada a grave son generalmente agentes inmunomoduladores que son antiinflamatorios. Ninguna de estas terapias aborda la fibrosis en la IBD. Desde la aprobación del primer agente anti-TNF para el tratamiento de la CD en 1998, la disponibilidad de agentes biológicos más nuevos, que incluyen antiintegrina, inhibidores de la janocinasa (JAK) y anti-IL12/23 ha mejorado la atención de pacientes con enfermedad UC y CD moderada a grave (inhibidores de JAK solo en UC). Sin embargo, ninguna de estas terapias aprobadas posteriormente ha demostrado una mejora significativa en el tamaño del efecto en relación con el anti-TNF. Además, entre los pacientes que responden, hasta el 45% perderá la respuesta con el tiempo. Las terapias utilizadas en la actualidad para el tratamiento de la UC y la CD aplican un enfoque único para todos sin tener en cuenta las variaciones genéticas o biológicas en el paciente. Los enfoques existentes siguen dejando necesidades de los pacientes sin satisfacer.

La heterogeneidad de la patogenia y el curso clínico de la enfermedad, combinada con la respuesta variable al tratamiento y sus efectos secundarios asociados, sugiere que un enfoque de terapia dirigida para tratar estas enfermedades es una estrategia de tratamiento deseable. Sin embargo, hay muy pocas terapias dirigidas disponibles para los pacientes con IBD, especialmente aquellos pacientes que pueden no responder a las terapias existentes para la IBD. En consecuencia, existe la necesidad de tratamientos para tratar la IBD que se dirijan específicamente a la patogénesis de la IBD.

2. SUMARIO

La presente divulgación proporciona anticuerpos que se unen al ligando 1A del factor de necrosis tumoral (TL1A) y composiciones de estos para el tratamiento de la IBD, incluidas las formas graves de la IBD caracterizadas por fibrosis intestinal. En varios aspectos, los anticuerpos descritos en el presente documento poseen características útiles para la aplicación terapéutica, como baja inmunogenia y/o características que facilitan la fabricación de anticuerpos, tal como un alto porcentaje de fracción monomérica medida por cromatografía de exclusión por tamaño y/o alta expresión. En aspectos adicionales, los anticuerpos descritos

en el presente documento poseen características útiles para la administración subcutánea, tal como baja viscosidad a alta concentración de anticuerpos. Otros aspectos de los anticuerpos y las formulaciones de anticuerpos pueden incluir alta solubilidad, partículas subvisibles bajas, opalescencia baja, partículas no visibles y cualquier combinación de estos.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A) a una concentración superior a aproximadamente 150 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración es superior a aproximadamente 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220 o 225 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración es aproximadamente 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220 o 225 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 225 mg/mL. En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A) a una concentración superior a aproximadamente 50 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración es superior a aproximadamente 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140 o 145 mg/mL. En determinadas realizaciones, la concentración es aproximadamente 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140 o 145 mg/mL.

Además, se proporciona una composición farmacéutica para administración subcutánea, la composición que comprende un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A), donde están presentes de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg del anticuerpo anti-TL1A en la composición.

En algunas realizaciones, una composición del presente documento tiene un volumen total menor o igual a aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5 o 9 mL.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una dosis

terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A), donde la composición tiene un volumen total inferior o igual a aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5 o 9 mL. En algunas realizaciones, la composición en el presente documento tiene un volumen menor o igual que aproximadamente 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7.8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, o 0,8 mL. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene un volumen total de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,5 mL. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene un volumen total de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,5 mL. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene un volumen total de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 3,5 mL. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene un volumen total de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 4,5 mL. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene un volumen total de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 1,5 mL. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene un volumen total de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 2,5 mL. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene un volumen total de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 3,5 mL. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene un volumen total de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 4,5 mL. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 20 cP o 10 cP.

Da a conocer además una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A) en una composición farmacéutica que tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 20 cP o 10 cP.

En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 9, 8, 7, 6 o 5 cP. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene una viscosidad de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 7 cP, de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 2 cP o de aproximadamente 10 cP a aproximadamente 20 cP.

Da a conocer además una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A), donde la composición tiene un porcentaje de agregación de anticuerpo anti-TL1A medido por cromatografía de exclusión por tamaño de menos de aproximadamente el 5% del anticuerpo anti-TL1A total en la composición.

En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene un porcentaje de agregación de anticuerpo anti-TL1A medido mediante cromatografía de exclusión por tamaño de menos de aproximadamente el 5% del anticuerpo anti-TL1A total en la composición. En algunas realizaciones, la agregación es inferior a aproximadamente 4,5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2, 1,5, 1 o 0,5%.

En algunas realizaciones, una composición en el presente documento comprende un tensioactivo. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento comprende una sal. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento comprende un estabilizador. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento comprende un agente amortiguador. En algunas realizaciones, una composición en el presente documento tiene un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8,0.

Da a conocer además una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A) y un tensioactivo.

Da a conocer además una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A) y una sal.

Da a conocer además una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A) y un

estabilizador.

Da a conocer además una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A) y un agente amortiguador.

Da a conocer además una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A), donde la composición tiene un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8,0.

En algunas realizaciones, el tensioactivo comprende un tensioactivo no iónico. En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico comprende polisorbato-20. En algunas realizaciones, el tensioactivo está presente en una concentración de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,05% de la composición. En algunas realizaciones, el tensioactivo está presente en una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,02% de la composición. En algunas realizaciones, el tensioactivo está presente en una concentración de aproximadamente 0,005%, aproximadamente 0,006%, aproximadamente 0,007%, aproximadamente 0,008%, aproximadamente 0,009%, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,011%, aproximadamente 0,012%, aproximadamente 0,013%, aproximadamente 0,014%, aproximadamente 0,015%, aproximadamente 0,016%, aproximadamente 0,017%, aproximadamente 0,018%, aproximadamente 0,019%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,021%, aproximadamente 0,022%, aproximadamente 0,023%, aproximadamente 0,024%, aproximadamente 0,025%, aproximadamente 0,026%, aproximadamente 0,027%, aproximadamente 0,028%, aproximadamente 0,029% o aproximadamente 0,03% (v/v) de la composición.

En algunas realizaciones, la sal comprende cloruro de sodio, glicina, clorhidrato de lisina, clorhidrato de arginina, glutamato de arginina, cloruro de potasio, cloruro de magnesio o cloruro de calcio, o una combinación de estos. En algunas realizaciones, la sal comprende cloruro de sodio. En algunas realizaciones, la sal comprende lisina-HCl. En algunas realizaciones, la sal está presente en una concentración de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 100 mM en la composición. En algunas realizaciones, la sal está presente

en una concentración de aproximadamente 25 mM en la composición. En algunas realizaciones, la sal está presente en una concentración de aproximadamente 40 mM en la composición.

En algunas realizaciones, el estabilizador comprende un azúcar, poliol, aminoácido o polímero, ciclodextrina (p. ej., HP-b-CD) o una combinación de estos. En algunas realizaciones, el estabilizador comprende azúcar. En algunas realizaciones, el azúcar comprende sacarosa, glucosa, trehalosa, maltosa o lactosa, o una combinación de estas. En algunas realizaciones, el azúcar comprende sacarosa. En algunas realizaciones, el aminoácido comprende glicina. En algunas realizaciones, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM en la composición. En algunas realizaciones, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 280 mM. En algunas realizaciones, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente de 220 mM a aproximadamente 240 mM. En determinadas realizaciones, el estabilizador está presente en una concentración de aproximadamente 150 mM, aproximadamente 160 mM, aproximadamente 170 mM, aproximadamente 180 mM, aproximadamente 190 mM, aproximadamente 200 mM, aproximadamente 210 mM, aproximadamente 220 mM, aproximadamente 230 mM, aproximadamente 240 mM o aproximadamente 250 mM.

En algunas realizaciones, el estabilizador comprende sacarosa y glicina. En determinadas realizaciones, la sacarosa está presente en una concentración de aproximadamente 150 mM, aproximadamente 160 mM, aproximadamente 170 mM, aproximadamente 180 mM, aproximadamente 190 mM, aproximadamente 200 mM, aproximadamente 210 mM, aproximadamente 220 mM, aproximadamente 230 mM, aproximadamente 240 mM o aproximadamente 250 mM. En algunas realizaciones, la glicina está presente a una concentración de aproximadamente 10 mM, aproximadamente 15 mM, aproximadamente 20 mM, aproximadamente 25 mM, aproximadamente 30 mM, aproximadamente 35 mM, aproximadamente 40 mM, aproximadamente 45 mM, aproximadamente 50 mM, aproximadamente 55 mM, aproximadamente 60 mM, aproximadamente 65 mM,

aproximadamente 70 mM, aproximadamente 75 mM, aproximadamente 80 mM, aproximadamente 85 mM, aproximadamente 90 mM, aproximadamente 95 mM, aproximadamente 100 mM, aproximadamente 105 mM, aproximadamente 110 mM, aproximadamente 115 mM o aproximadamente 120 mM.

En algunas realizaciones, el agente amortiguador comprende acetato, fosfato, citrato, glutamato, succinato, gluconato, histidina, glicilglicina, ácido cítrico, Tris (tris (hidroximetil) aminometano) o dietanolamina, o una combinación de estos. En algunas realizaciones, el agente amortiguador comprende acetato. En algunas realizaciones, el agente amortiguador comprende fosfato. En algunas realizaciones, el agente amortiguador está presente en una concentración de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM en la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 20 mM de amortiguador. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 6,5. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 5,5. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 5,3.

Además, se proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, donde el método comprende administrar al sujeto un anticuerpo que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral (anticuerpo anti-TL1A), donde el anticuerpo anti-TL1A se administra al sujeto en una primera dosis de hasta aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la primera dosis es de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la primera dosis es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la primera dosis es de aproximadamente 500 mg o aproximadamente 800 mg. En algunas realizaciones, la primera dosis se administra al sujeto en un primer punto temporal y se administra una segunda dosis al sujeto en un segundo punto temporal. En algunas realizaciones, el segundo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,

23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del primer punto temporal. En algunas realizaciones, el segundo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del primer punto temporal. En algunas realizaciones, la segunda dosis comprende hasta aproximadamente 1000 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la segunda dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la segunda dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg. En algunas realizaciones, se administra al sujeto una tercera dosis de anti-TL1A en un tercer punto temporal. En algunas realizaciones, el tercer punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del segundo punto temporal. En algunas realizaciones, el tercer punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del segundo punto temporal. En algunas realizaciones, la tercera dosis comprende hasta aproximadamente 1000 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la tercera dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la tercera dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg. En algunas realizaciones, se administra al sujeto una cuarta dosis de anti-TL1A en un cuarto punto temporal. En algunas realizaciones, el cuarto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del tercer punto temporal. En algunas realizaciones, el cuarto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del tercer punto temporal. En algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende hasta aproximadamente 1000 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg. En algunas realizaciones, se administra al sujeto una quinta dosis de anti-TL1A en un quinto punto temporal. En algunas realizaciones, el quinto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del cuarto punto temporal. En algunas

realizaciones, el quinto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del cuarto punto temporal. En algunas realizaciones, la quinta dosis comprende hasta aproximadamente 1000 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la quinta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la quinta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg. En algunas realizaciones, se administra al sujeto una sexta dosis de anti-TL1A en un sexto punto temporal. En algunas realizaciones, el sexto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del quinto punto temporal. En algunas realizaciones, el sexto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del quinto punto temporal. En algunas realizaciones, la sexta dosis comprende hasta aproximadamente 1000 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la sexta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, la sexta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg.

En algunas realizaciones, se administra al sujeto una dosis adicional del anticuerpo anti-TL1A en uno o más puntos temporales adicionales. En algunas realizaciones, uno o más puntos temporales adicionales comprenden aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 puntos temporales adicionales. En algunas realizaciones, la composición se administra al sujeto en aproximadamente 12 puntos temporales adicionales. En algunas realizaciones, cada punto temporal adicional es independientemente aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después de un punto temporal anterior. En algunas realizaciones, cada punto temporal adicional es independientemente aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después de un punto temporal anterior. En algunas realizaciones, al menos uno de los puntos temporales adicionales es aproximadamente 2 semanas después del punto temporal anterior. En algunas realizaciones, la dosis adicional comprende hasta aproximadamente 1000 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la dosis adicional comprende desde aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 1000 mg de

anti-TL1A. En algunas realizaciones, la dosis adicional es de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la composición comprende la composición de una cualquiera de las realizaciones del presente documento.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este que se une a la proteína 1A similar al factor de necrosis tumoral ("TL1A", y tal anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este, "anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno"), donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une tanto a un TL1A monomérico como un TL1A trimérico.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno bloquea la interacción de TL1A con el Receptor de muerte 3 ("DR3"). En algunas realizaciones, la afinidad de unión del fragmento de unión del anticuerpo o antígeno a TL1A monomérico medida por la constante de equilibrio de disociación ($K_{monómero\ D}$) es comparable a la afinidad de unión del fragmento de unión del anticuerpo o antígeno a la TL1A trimérico medida por la constante de equilibrio de disociación ($K_{trímero\ D}$). En algunas realizaciones, el $K_{monómero\ D}$ está dentro de 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces del $K_{trímero\ D}$. En algunas realizaciones, el $K_{monómero\ D}$ no es más de 0,06 nM. En algunas realizaciones, el $K_{trímero\ D}$ no es más de 0,06 nM.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para neutralizar TL1A monomérico y TL1A trimérico en un sujeto que comprende (a) administrar una dosis eficaz de anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno al sujeto, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a ambos TL1A monomérico y TL1A trimérico, y donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno bloquea la interacción de TL1A con DR3. En algunas realizaciones, la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto se reduce por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD. En algunas realizaciones, el sujeto tiene IBD.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para reducir la concentración de TL1A en un tejido enfermo en un sujeto con enfermedad inflamatoria intestinal ("IBD") que comprende (a) administrar una dosis eficaz de anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno al sujeto, reduciendo así la concentración de TL1A en el tejido

enfermo del sujeto por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para tratar la IBD en un sujeto que lo necesite que comprende (a) administrar un anticuerpo anti-TL1A o un fragmento de unión a antígeno al sujeto, donde el anticuerpo anti-TL1A o un fragmento de unión a antígeno se administra a una dosis eficaz tal que la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto después del paso (a) está por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para tratar la IBD en un sujeto que lo necesite que comprende (a) administrar un anticuerpo anti-TL1A o un fragmento de unión a antígeno al sujeto a una dosis eficaz, y (b) reducir la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD.

En algunas realizaciones, la dosis eficaz comprende una pauta posológica de inducción.

En algunas realizaciones, el método comprende además (c) mantener TL1A en el tejido enfermo del sujeto a una concentración por debajo de la concentración de TL1A en el tejido correspondiente del sujeto de control.

En algunas realizaciones, el TL1A en el tejido enfermo del sujeto se mantiene con una pauta posológica de mantenimiento del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno.

En algunas realizaciones, la pauta posológicade inducción y la pauta posológica de mantenimiento son idénticos. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción y la pauta posológica de mantenimiento son diferentes. En algunas realizaciones, la pauta posológica de mantenimiento se administra después de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo del sujeto produce hasta 50, 60, 70, 80, 90, 100 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente del sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 50, 60, 70, 80, 90, 100 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 semanas de inicio de la

pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo del sujeto produce hasta 50, 60, 70, 80, 90, 100 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente del sujeto de control.

En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende una administración única del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno se administra a 200 mg/dosis, 250 mg/dosis, 300 mg/dosis, 350 mg/dosis, 400 mg/dosis, 450 mg/dosis, 500 mg/dosis , 550 mg/dosis, 600 mg/dosis, 650 mg/dosis, 700 mg/dosis, 750 mg/dosis, 800 mg/dosis, 850 mg/dosis, 900 mg/dosis, 950 mg/dosis, 1000 mg/dosis , 1100 mg/dosis, 1200 mg/dosis, 1250 mg/dosis, 1300 mg/dosis, 1400 mg/dosis, 1500 mg/dosis, 1600 mg/dosis, 1700 mg/dosis, 1750 mg/dosis, 1800 mg/dosis, 1900 mg/dosis o 2000 mg/dosis.

En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende múltiples administraciones del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de (I) 1000 mg/dosis en la semana 0, 1000 mg/dosis en la semana 2, 1000 mg/dosis en la semana 6 y 1000 mg/dosis en la semana 10; (II) 500 mg/dosis en la semana 0, 500 mg/dosis en la semana 2, 500 mg/dosis en la semana 6 y 500 mg/dosis en la semana 10; (III) 1000 mg/dosis en la semana 0, 1000 mg/dosis en la semana 2, 1000 mg/dosis en la semana 6 y 500 mg/dosis en la semana 10; (IV) 1000 mg/dosis en la semana 0, 1000 mg/dosis en la semana 2, 500 mg/dosis en la semana 6 y 500 mg/dosis en la semana 10; o (V) 1000 mg/dosis en la semana 0, 500 mg/dosis en la semana 2, 500 mg/dosis en la semana 6 y 500 mg/dosis en la semana 10.

En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende la administración de 2000, 1950, 1900, 1850, 1800, 1750, 1700, 1650, 1600, 1550, 1500, 1450, 1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250 o 200 mg/dosis En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende la administración una vez cada 2, 4, 6 u 8 semanas. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende la administración una vez cada 2 o 4 semanas para

las primeras 2 administraciones y luego una vez cada 2, 4, 6 u 8 semanas para la pauta posológica de inducción restante.

En algunas realizaciones, el tejido enfermo del sujeto produce hasta 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente del sujeto de control. En algunas realizaciones, el tejido enfermo del sujeto produce hasta 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente del sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas o más de inicio de la pauta posológica de mantenimiento.

En algunas realizaciones, la pauta posológica de mantenimiento comprende múltiples administraciones del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno. En algunas realizaciones, la pauta posológica de mantenimiento comprende administraciones del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno a (I) 500 mg/dosis cada 2 semanas, (II) 400 mg/dosis cada 2 semanas, (III) 300 mg/dosis cada 2 semanas, (IV) 250 mg/dosis cada 2 semanas, (V) 200 mg/dosis cada 2 semanas, (VI) 150 mg/dosis cada 2 semanas, (VII) 100 mg/dosis cada 2 semanas, (VIII) 50 mg/dosis cada 2 semanas, (IX) 500 mg/dosis cada 4 semanas, (X) 400 mg/dosis cada 4 semanas, (XI) 300 mg/dosis cada 4 semanas, (XII) 250 mg/dosis cada 4 semanas, (XIII) 200 mg/dosis cada 4 semanas, (XIV) 150 mg/dosis cada 4 semanas, (XV) 100 mg/dosis cada 4 semanas, (XVI) 50 mg/dosis cada 4 semanas, (XVII) 500 mg/dosis cada 6 semanas, (XVIII) 400 mg/dosis cada 6 semanas, (XIX) 300 mg/dosis cada 6 semanas, (XX) 250 mg/dosis cada 6 semanas, (XXI) 200 mg/dosis cada 6 semanas , (XXII) 150 mg/dosis cada 6 semanas, (XXIII) 100 mg/dosis cada 6 semanas, (XXIV) 50 mg/dosis cada 6 semanas, (XXV) 500 mg/dosis cada 8 semanas, (XXVI) 400 mg/dosis cada 8 semanas, (XXVII) 300 mg/dosis cada 8 semanas, (XXVIII) 250 mg/dosis cada 8 semanas, (XXIX) 200 mg/dosis cada 8 semanas, (XXX) 150 mg/dosis cada 8 semanas, (XXXI) 100 mg/dosis cada 8 semanas, o (XXXII) 50 mg/dosis cada 8 semanas.

En algunas realizaciones, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del fragmento de unión al antígeno o anticuerpo anti-TL1A a las 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100 o 50 mg/dosis. En algunas realizaciones, la pauta posológicade mantenimiento comprende la administración del fragmento de unión al antígeno o anticuerpo anti-TL1A una vez cada 2, 4, 6, 8, 10 o 12 semanas. En algunas realizaciones, la pauta posológicade mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno a 250 mg/dosis cada 4 semanas. En algunas realizaciones, la pauta posológicade mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno a 100 mg/dosis cada 4 semanas. En algunas realizaciones, la pauta posológicade mantenimiento continúa durante 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas.

En algunas realizaciones, el fragmento de unión a anticuerpo o antígeno se une tanto a un TL1A monomérico como a un TL1A trimérico y en donde el fragmento de unión a anticuerpo o antígeno bloquea la unión de TL1A a DR3. En algunas realizaciones, al menos el 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, el 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del TL1A monomérico en la sangre del sujeto está ocupado por el anticuerpo anti-TL1A o el fragmento de unión al antígeno. En algunas realizaciones, al menos el 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, el 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del TL1A trimérico en la sangre del sujeto está ocupado por el anticuerpo anti-TL1A o el fragmento de unión al antígeno.

En algunas realizaciones, la afinidad de unión del fragmento de unión del anticuerpo o antígeno a TL1A monomérico medida por la constante de equilibrio de disociación ($K_{monómero\ D}$) es comparable a la afinidad de unión del fragmento de unión del anticuerpo o antígeno a la TL1A trimérico medida por la constante de equilibrio de disociación ($K_{trímero\ D}$). En algunas realizaciones, el $K_{monómero\ D}$ está dentro de 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces del $K_{trímero\ D}$. En algunas realizaciones, el $K_{monómero\ D}$ no es más de 0,06 nM. En algunas realizaciones, el $K_{trímero\ D}$ no es más de 0,06 nM.

En algunas realizaciones, la IBD es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

En algunas realizaciones, el tejido enfermo comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en colon, intestino delgado, recto, ciego, íleon, bazo, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD y otros tejidos de patogénesis de IBD.

En algunas realizaciones, la dosis eficaz o la pauta posológicade inducción se determina mediante un método de determinación de dosis, donde el método de determinación de dosis comprende: (I) recibir un parámetro de sobreproducción de TL1A en el tejido enfermo en comparación con la producción de TL1A en un tejido de referencia normal; (II) integrar los parámetros recibidos en (a) en un modelo farmacocinético integrado de base fisiológica (PBPK) de cuerpo entero o un modelo farmacocinético poblacional (popPK); y (III) determinar la dosis eficaz o la pauta posológicade inducción tal que la concentración de TL1A en tejido enfermo en el sujeto después del paso (a) esté por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD. En algunas realizaciones, el parámetro de sobreproducción de TL1A es 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, Sobreproducción de 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 o más veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal.

En algunas realizaciones, la pauta posológicade mantenimiento se determina mediante un método de determinación de dosis, donde el método de determinación de dosis comprende: (I) recibir un parámetro de sobreproducción de TL1A en el tejido enfermo en comparación con la producción de TL1A en un tejido de referencia normal; (II) integrar el parámetro recibido en (I) a un modelo farmacocinético integrado de base fisiológica (PBPK) de cuerpo entero o un modelo farmacocinético poblacional (popPK); y (III) determinar la pauta posológicade mantenimiento de modo que la concentración de TL1A en el tejido enfermo del sujeto después del paso (c) esté por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD. En algunas realizaciones, el parámetro de sobreproducción de TL1A es 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, o más veces la sobreproducción en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal.

En algunas realizaciones, el paso (I) en el método de determinación de dosis comprende

además recibir la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A ($k_{asoc\text{-}mAb}$), tasa de disociación del anticuerpo de TL1A ($k_{disoc\text{-}mAb}$), tasa de síntesis de TL1A en tejido normal ($k_{sín\text{-}normal}$), tasa de síntesis de TL1A en tejido enfermo ($k_{sín\text{-}enfermedad}$), y/o tasa de degradación de TL1A ($k_{deg\text{-}total\text{-}TL1A}$). En algunas realizaciones, la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A ($k_{asoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A monomérico ($k_{asoc\text{-}monómero}$) y tasa de asociación del anticuerpo a TL1A trimérico ($k_{asoc\text{-}trímero}$), donde la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A ($k_{disoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A monomérico ($k_{disoc\text{-}monómero}$) y tasa de disociación del anticuerpo de TL1A trimérico ($k_{disoc\text{-}trimero}$), y/o donde la tasa de degradación de TL1A ($k_{deg\text{-}total\text{-}TL1A}$) comprende la tasa de degradación de TL1A monomérico ($k_{deg\text{-}monómero\ TL1A}$) y tasa de degradación de TL1A trimérico ($k_{deg\text{-}trímero\ TL1A}$).

En algunas realizaciones, el paso (I) en el método de determinación de la dosis comprende además recibir la tasa de asociación del anticuerpo al receptor FcRn ($k_{asoc\text{-}mAb\text{-}FcRn}$), tasa de disociación del anticuerpo de FcRn ($k_{disoc\text{-}mAb\text{-}FcRn}$), tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A al receptor FcRn ($k_{asoc\text{-}(mAb\text{-}TL1A)\text{-}FcRn}$), y/o tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A de FcRn ($k_{disoc\text{-}(mAb\text{-}TL1A)\text{-}FcRn}$). En algunas realizaciones, la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A al receptor FcRn ($k_{asoc\text{-}(mAb\text{-}TL1A)\text{-}FcRn}$) comprende la tasa de asociación del complejo anticuerpo-monomérico-TL1A al receptor FcRn ($k_{asoc\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$) y tasa de asociación del complejo anticuerpo-trimérico-TL1A al receptor FcRn ($k_{asoc\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$), y/o donde la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A de FcRn ($k_{disoc\text{-}(mAb\text{-}TL1A)\text{-}FcRn}$) comprende la tasa de disociación del complejo anticuerpo-monomérico-TL1A de FcRn ($k_{disoc\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$) y la tasa de disociación del complejo anticuerpo-trimérico-TL1A de FcRn ($k_{disoc\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$).

En algunas realizaciones, el paso (I) en el método de determinación de la dosis comprende además recibir la tasa de eliminación del receptor FcRn unido por el anticuerpo ($k_{deg\text{-}mAb\text{-}FcRn}$). En algunas realizaciones, la tasa de eliminación del receptor FcRn unido por el anticuerpo ($k_{deg\text{-}mAb\text{-}FcRn}$) comprende la tasa de eliminación del anticuerpo contra FcRn unido por el complejo anticuerpo-monómero-TL1A ($k_{deg\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$) y la tasa de eliminación del receptor FcRn unido por el complejo anticuerpo-trimérico-TL1A ($k_{deg\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$). En

algunas realizaciones, en el método de determinación de dosis: (1) $k_{asoc\text{-}monómero}$ y $k_{asoc\text{-}trímero}$ son idénticos o diferentes; (2) $k_{disoc\text{-}monómero}$ y $k_{disoc\text{-}trímero}$ son idénticos o diferentes; (3) $k_{deg\text{-}monómero}$ y $k_{deg\text{-}trímero}$ son idénticos o diferentes; (4) $k_{asoc\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ y $k_{asoc\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son idénticos o diferentes; (5) $k_{asoc\text{-}mAb\text{-}FcRn}$ y $k_{asoc\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ son idénticos o diferentes; (6) $k_{asoc\text{-}mAb\text{-}FcRn}$ y $k_{asoc\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son idénticos o diferentes; (7) $k_{disoc\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ y $k_{disoc\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son idénticos o diferentes; (8) $k_{disoc\text{-}\ mAb\text{-}FcRn}$ y $k_{disoc\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ son idénticos o diferentes; (9) $k_{disoc\text{-}\ mAb\text{-}FcRn}$ y $k_{disoc\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son idénticos o diferentes; (10) $k_{deg\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ y $k_{deg\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son idénticos o diferentes; (11) $k_{deg\text{-}mAb\text{-}FcRn}$ y $k_{deg\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son idénticos o diferentes; (12) $k_{deg\text{-}rmAb\text{-}FcRn}$ y $k_{deg\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ son idénticos o diferentes; (13) cualquier combinación de (1) a (12). En algunas realizaciones, en el método de determinación de dosis: $k_{sín\text{-}enfermedad}$ es hasta 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 o más veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En algunas realizaciones, el paso (I) en el método de determinación de la dosis comprende además recibir la tasa de trimerización de TL1A ($k_{asoc\text{-}TL1A\text{-}monómero\text{-}a\text{-}trímero}$) y/o tasa de monomerización de TL1A ($k_{disoc\text{-}TL1A\text{-}trímero\text{-}a\text{-}monómero}$).

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para determinar una pauta posológica eficaz para administrar un anticuerpo anti-TL1A a un sujeto con IBD, donde el método comprende: (a) recibir un parámetro de sobreproducción de TL1A en el tejido enfermo en comparación con la producción de TL1A en un tejido de referencia normal; (b) integrar el parámetro recibido en (a) a un modelo farmacocinético integrado de base fisiológica (PBPK) de cuerpo entero; y (c) determinar la pauta posológicaeficaz del anticuerpo anti-TL1A con el modelo PBPK a partir de (b) tal que después de la administración dela pauta posológica eficaz, la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto está por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para determinar una pauta posológica eficaz para administrar un anticuerpo anti-TL1A a un sujeto con IBD, donde el método comprende: (a) recibir un parámetro de sobreproducción de TL1A en el tejido enfermo en comparación con la producción de TL1A en un tejido de referencia normal; (b)

integrar el parámetro recibido en (a) a un modelo farmacocinético poblacional (popPK); y (c) determinar la pauta posológicaeficaz del anticuerpo anti-TL1A con el modelo popPK a partir de (b) tal que después de la administración de la pauta posológica eficaz, la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto está por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el parámetro de sobreproducción de TL1A es 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 , 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 veces o más sobreproducción en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el paso (a) comprende además recibir la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A ($k_{asoc\text{-}mAb}$), tasa de disociación del anticuerpo de TL1A ($k_{disoc\text{-}mAb}$), tasa de síntesis de TL1A en tejido normal ($k_{sín\text{-}normal}$), tasa de síntesis de TL1A en tejido enfermo ($k_{sín\text{-}enfermedad}$), y/o tasa de degradación de TL1A ($k_{deg\text{-}total\text{-}TL1A}$).

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A ($k_{asoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A monomérico ($k_{asoc\text{-}monómero}$) y tasa de asociación del anticuerpo a TL1A trimérico ($k_{asoc\text{-}trímero}$), donde la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A ($k_{disoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A monomérico ($k_{disoca\text{-}monómero}$) y tasa de disociación del anticuerpo de TL1A trimérico ($k_{disoc\text{-}trimero}$), y/o donde la tasa de degradación de TL1A ($k_{deg\text{-}total\text{-}TL1A}$) comprende la tasa de degradación de TL1A monomérico ($k_{deg\text{-}monómero\ TL1A}$) y tasa de degradación de TL1A trimérico ($k_{deg\text{-}trímero\ TL1A}$). En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el paso (a) comprende recibir la tasa de asociación del anticuerpo al receptor FcRn ($k_{asoc\text{-}mAb\text{-}FcRn}$), tasa de disociación del anticuerpo de FcRn ($k_{disoc\text{-}mAb\text{-}FcRn}$), tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A al receptor FcRn ($k_{asoc\text{-}(mAb\text{-}TL1A)\text{-}FcRn}$), y/o tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A de FcRn ($k_{disoc\text{-}(mAb\text{-}TL1A)\text{-}FcRn}$).

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A al receptor FcRn ($k_{asoc\text{-}(mAb\text{-}TL1A)\text{-}FcRn}$) comprende la tasa de

asociación del complejo anticuerpo-monomérico-TL1A al receptor FcRn ($k_{asoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) y tasa de asociación del complejo anticuerpo-trimérico-TL1A al receptor FcRn ($k_{asoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$), y/o donde la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A de FcRn ($k_{asoc-(mAb-TL1A)-FcRn}$) comprende la tasa de disociación del complejo anticuerpo-monomérico-TL1A de FcRn ($k_{disoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) y la tasa de disociación del complejo anticuerpo-trimérico-TL1A de FcRn ($k_{disoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$).

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el paso (a) comprende además recibir la tasa de eliminación del receptor FcRn unido por el anticuerpo ($k_{deg-mAb-FcRn}$).

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la tasa de eliminación del receptor FcRn unido por el anticuerpo ($k_{deg-mAb-FcRn}$) comprende además la tasa de eliminación del anticuerpo contra FcRn unido por el complejo anticuerpo-monómero-TL1A ($k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) y la tasa de eliminación del receptor FcRn unido por el complejo anticuerpo-trimérico-TL1A ($k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$).

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el tejido enfermo comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en colon, intestino delgado, recto, ciego, íleon, bazo, un tejido fibrótico de IBD, otros tejidos con patología de IBD y otros tejidos de patogénesis de IBD.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, en los métodos de determinación de dosis, donde: (1) $k_{asoc-monómero}$ y $k_{asoc\ trímero}$ son idénticos o diferentes; (2) $k_{disoc-monómero}$ y $k_{disoc-trímero}$ son idénticos o diferentes; (3) $k_{deg-monómero}$ y $k_{deg-trímero}$ son idénticos o diferentes; (4) $k_{asoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ y $k_{asoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ son idénticos o diferentes; (5) $k_{asoc-mAb-FcRn}$ y $k_{asoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ son idénticos o diferentes; (6) $k_{asoc-mAb-FcRn}$ y $k_{asoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ son idénticos o diferentes; (7) $k_{disoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ y $k_{disoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ son idénticos o diferentes; (8) $k_{disoc-\ mAb-FcRn}$ y $k_{disoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ son idénticos o diferentes; (9) $k_{disoc-\ mAb-FcRn}$ y $k_{disoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ son idénticos o diferentes; (10) $k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ y $k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ son idénticos o diferentes; (11) $k_{deg-mAb-FcRn}$ y $k_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$ son idénticos o diferentes; (12) $k_{deg-mAb-FcRn}$ y $k_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$ son idénticos o diferentes; o (13) cualquier combinación de (1) a (12).

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, en los métodos de

determinación de dosis, donde $_{sín\text{-}enfermedad}$ es hasta 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 o más veces de $k_{sín\text{-}normal}$.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica eficaz comprende una pauta posológica de inducción del fragmento de unión al anticuerpo o antígeno anti-TL1A. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica eficaz comprende una pauta posológica de mantenimiento del fragmento de unión al anticuerpo o antígeno anti-TL1A. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de inducción y la pauta posológica de mantenimiento son idénticos. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de inducción y la pauta posológica de mantenimiento son diferentes. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de mantenimiento se administra después de la pauta posológica de inducción.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el tejido enfermo del sujeto produce hasta 50, 60, 70, 80, 90, 100 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente del sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 50, 60, 70, 80, 90, 100 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 semanas de inicio de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el tejido enfermo del sujeto produce hasta 50, 60, 70, 80, 90, 100 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente del sujeto de control. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de inducción comprende una administración única del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno se administra a 200 mg/dosis, 250 mg/dosis, 300 mg/dosis, 350 mg/dosis, 400 mg/dosis, 450 mg/dosis, 500 mg/dosis , 550 mg/dosis, 600 mg/dosis, 650 mg/dosis, 700 mg/dosis, 750 mg/dosis, 800 mg/dosis, 850 mg/dosis, 900 mg/dosis,

950 mg/dosis, 1000 mg/dosis , 1100 mg/dosis, 1200 mg/dosis, 1250 mg/dosis, 1300 mg/dosis, 1400 mg/dosis, 1500 mg/dosis, 1600 mg/dosis, 1700 mg/dosis, 1750 mg/dosis, 1800 mg/dosis, 1900 mg/dosis o 2000 mg/dosis.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de inducción comprende múltiples administraciones del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de (I) 1000 mg/dosis en la semana 0, 1000 mg/dosis en la semana 2, 1000 mg/dosis en la semana 6 y 1000 mg/dosis en la semana 10; (II) 500 mg/dosis en la semana 0, 500 mg/dosis en la semana 2, 500 mg/dosis en la semana 6 y 500 mg/dosis en la semana 10; (III) 1000 mg/dosis en la semana 0, 1000 mg/dosis en la semana 2, 1000 mg/dosis en la semana 6 y 500 mg/dosis en la semana 10; (IV) 1000 mg/dosis en la semana 0, 1000 mg/dosis en la semana 2, 500 mg/dosis en la semana 6 y 500 mg/dosis en la semana 10; o (V) 1000 mg/dosis en la semana 0, 500 mg/dosis en la semana 2, 500 mg/dosis en la semana 6 y 500 mg/dosis en la semana 10.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de inducción comprende la administración de 2000, 1950, 1900, 1850, 1800, 1750, 1700, 1650, 1600, 1550, 1500, 1450, 1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250 o 200 mg/dosis En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de inducción comprende la administración una vez cada 2, 4, 6 u 8 semanas. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de inducción comprende la administración una vez cada 2 o 4 semanas para las primeras 2 administraciones y luego una vez cada 2, 4, 6 u 8 semanas para la pauta posológica de inducción restante.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el tejido enfermo del sujeto produce hasta 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente del sujeto de control. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el tejido enfermo del sujeto produce hasta 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente del sujeto de

control durante la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas o más de inicio de la pauta posológica de mantenimiento.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de mantenimiento comprende múltiples administraciones del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de mantenimiento comprende administraciones del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno a (I) 500 mg/dosis cada 2 semanas, (II) 400 mg/dosis cada 2 semanas, (III) 300 mg/dosis cada 2 semanas, (IV) 250 mg/dosis cada 2 semanas, (V) 200 mg/dosis cada 2 semanas, (VI) 150 mg/dosis cada 2 semanas, (VII) 100 mg/dosis cada 2 semanas, (VIII) 50 mg/dosis cada 2 semanas, (IX) 500 mg/dosis cada 4 semanas, (X) 400 mg/dosis cada 4 semanas, (XI) 300 mg/dosis cada 4 semanas, (XII) 250 mg/dosis cada 4 semanas, (XIII) 200 mg/dosis cada 4 semanas, (XIV) 150 mg/dosis cada 4 semanas, (XV) 100 mg/dosis cada 4 semanas, (XVI) 50 mg/dosis cada 4 semanas, (XVII) 500 mg/dosis cada 6 semanas, (XVIII) 400 mg/dosis cada 6 semanas, (XIX) 300 mg/dosis cada 6 semanas, (XX) 250 mg/dosis cada 6 semanas, (XXI) 200 mg/dosis cada 6 semanas , (XXII) 150 mg/dosis cada 6 semanas, (XXIII) 100 mg/dosis cada 6 semanas, (XXIV) 50 mg/dosis cada 6 semanas, (XXV) 500 mg/dosis cada 8 semanas, (XXVI) 400 mg/dosis cada 8 semanas, (XXVII) 300 mg/dosis cada 8 semanas, (XXVIII) 250 mg/dosis cada 8 semanas, (XXIX) 200 mg/dosis cada 8 semanas, (XXX) 150 mg/dosis cada 8 semanas, (XXXI) 100 mg/dosis cada 8 semanas, o (XXXII) 50 mg/dosis cada 8 semanas.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del fragmento de unión al antígeno o anticuerpo anti-TL1A a las 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100 o 50 mg/dosis. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del fragmento

de unión al antígeno o anticuerpo anti-TL1A una vez cada 2, 4, 6, 8, 10 o 12 semanas. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno a 250 mg/dosis cada 4 semanas. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno a 100 mg/dosis cada 4 semanas. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica de mantenimiento continúa durante 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, la pauta posológica eficaz mantiene la concentración de TL1A en el tejido enfermo del sujeto por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD durante al menos 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 2 años y más.

En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, el paso (a) comprende además recibir la tasa de trimerización de TL1A ($k_{asoc\text{-}TL1A\text{-}monómero\ a\ trímero}$) y/o tasa de monomerización de TL1A ($k_{disoc\text{-}TL1A\text{-}trímero\text{-}a\text{-}monómero}$).

En algunas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, incluidos los métodos de uso/tratamiento y los métodos de determinación de la dosis proporcionados en el presente documento, la concentración de TL1A es la concentración de TL1A libre.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A comprende una región variable de cadena pesada que comprende: un HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida por la SEQ ID NO: 1, una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5, y una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 6-9; y una región variable de cadena ligera que comprende un LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos establecida por la SEQ ID NO: 10, una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos conforme se describe en la SEQ ID NO: 11, una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos

de una cualquiera de las SEQ ID NO: 12-15.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A, una región estructural variable de cadena pesada que comprende una estructura IGHV1-46*02 humana o una estructura IGHV1-46*02 humana modificada; y () una región estructural variable de cadena ligera que comprende una estructura IGKV3-20 humana o una estructura IGKV3-20 humana modificada; en donde la región estructural variable de cadena pesada y la región estructural variable de cadena ligera comprenden colectivamente ninguna o menos de nueve modificaciones de aminoácidos de la estructura IGHV1-46*02 humano y la estructura IGKV3-20 humano.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos un 96% a una cualquiera de las SEQ ID NO: 101 a 169 y un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 96% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 201-220.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 301 X1VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS[HCDR1]WVX2QX3PGQGLEWX4G[HCDR2]RX5TX6TX7DTSTSTX8YX9ELSSLRSEDTAVYYCAR[HCDR3]WGQGTTVTVSS, y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 303 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC[LCDR1]WYQQKPGQAPRX10X11IY[LCDR2]GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC[LCDR3]FGGGTKLEIK, donde cada uno de X1-X11 se selecciona independientemente de A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y o V, donde HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos establecida por la SEQ ID NO: 1, HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos conforme se describe en una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5, HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos conforme se describe en una cualquiera de las SEQ ID NO: 6-9, LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos conforme se describe en la SEQ ID NO: 10, LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos conforme se describe en la SEQ ID NO: 11, y LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos conforme se describe en una cualquiera de las SEQ ID NO: 12 o

13.

3. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La patente o el archivo de solicitud contiene al menos una Ilustración ejecutada en color. La oficina proporcionará copias de esta patente o publicación de la solicitud de patente con ilustraciones a color a demanda y si se paga una tarifa necesaria.

Las realizaciones ejemplares se ilustran en las figuras de referencia. Se pretende que las realizaciones y figuras divulgadas en el presente documento se consideren ilustrativas en lugar de restrictivas.

Las **Figuras 1A-1C** muestran cromatogramas para cromatografía de exclusión por tamaño analítica de anticuerpos anti-TL1A. Los picos grandes (pico principal) corresponden a la fracción monomérica. Se indica el porcentaje de muestra monomérica para cada anticuerpo. La **Figura 1A** representa cromatografías para anticuerpos A193, A194 y A195. La **Figura 1B** representa cromatografías para anticuerpos A196, A197 y A198. La **Figura 1C** representa cromatografías para anticuerpos A199, A200 y A201.

La **Figura 2** representa la inhibición de interferón gamma en sangre humana con anticuerpos anti-TL1A.

La **Figura 3A** representa la comparación entre la viscosidad predicha y la medida. **Las Figuras 3B-3D** representa un modelo PLS que demuestra el efecto del pH y la concentración de proteínas sobre la viscosidad. La **Figura 3B** representa un gráfico PLS (el eje x es el pH, el eje y es la concentración de proteína [mg/mL], el eje z es la viscosidad [mPa-s] para los gráficos PLS), la **Figura 3C** representa un modelo de la viscosidad prevista (eje y, mPa-s) frente a la concentración de anticuerpos anti-TL1A (eje x) en mg/mL, y la **Figura 3D** representa un modelo de la viscosidad estimada (eje y, mPa-s) frente a la viscosidad real (eje x, mPa-s). La **Figura 3E** representa los efectos del pH frente a la concentración de acetato en la viscosidad. La **Figura 3F** muestra el efecto de la sacarosa frente al NaCl sobre la viscosidad. La **Figura 3G** representa el efecto de Arg-HCl frente a Lys-HCl sobre la viscosidad. Las unidades de viscosidad están en mPa-s. La flecha apunta a la región de mayor viscosidad. La estrella corresponde a la región de menor viscosidad.

La **Figura 4A** representa el modelo PLS1 para el efecto sobre agregados de alto peso molecular (HMW). La **Figura 4B** representa el efecto del pH frente al acetato en la agregación. La **Figura 4C** representa el efecto de la sacarosa frente a la concentración de NaCl. La **Figura 4D** representa el efecto de Arg-HCl frente a Lys-HCl en la agregación. La **Figura 4E** representa el efecto de la concentración de sacarosa frente a la concentración de Lys-HCl.

La **Figura 5A** representa la pérdida predicha versus medida del pico principal a las 2 semanas y 25 °C. La **Figura 5B** representa el efecto del pH y la concentración de proteína en la pérdida del pico principal en el perfil CEX. La **Figura 5C** representa el efecto del pH y la concentración de acetato en la pérdida del pico principal en el perfil CEX. La **Figura 5D** representa el efecto de la concentración de sacarosa y NaCl en la pérdida del pico principal en el perfil CEX. La **Figura 5E** representa el efecto de la concentración de Lys-HCl y sacarosa en la pérdida del pico principal en el perfil CEX.

La **Figura 6A** representa la pérdida de monómero por SEC con agitación. La **Figura 6B** representa la pérdida de monómero por SEC con congelación-descongelación.

La **Figura 7A** representa la unión de un anticuerpo anti-TL1A a macaco cangrejero y TL1A humana, pero no a TL1A de ratón o rata. Se realizó ELISA para cada proteína al menos tres veces. Se muestran los datos de un experimento representativo y son la media ± SD. Abreviaturas: A=absorbancia, Ab=anticuerpo, Cyno=macaco cangrejero, nm=nanómetro, nM=nanomolar. La **Figura 7B** representa las concentraciones medias de sTL1A aumentados con dosis IV crecientes de anti-TL1A en macacos cangrejeros, medidos en un ELISA. Las muestras se analizaron por triplicado, en dos ocasiones separadas. Los datos presentados son las concentraciones medias de TL1A de tres animales por grupo ± SD. Las muestras recolectadas de animales a los que se les administró anticuerpo de control de isotipo se muestran en círculos, las muestras recolectadas de animales a los que se les administró anti-TL1A se muestran en triángulos y cuadrados. Abreviaturas: h=hora, kg=kilogramo, mg=miligramo, mL=mililitro, ng=nanogramo; TL1A=citocina 1A similar al factor de necrosis tumoral.

La **Figura 8** demuestra que TL1A impulsa la inflamación y la fibrosis a través de la unión a

DR3.

Las **Figuras 9A-9C** demuestra perfiles de cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) de TL1A humana recombinante (rhTL1A). Brevemente, rhTL1A se marcó con Alexa fluor 488 (AF488) y se añadió al suero humano normal (NHS). En la **Figura 9A**, cuando se inyecta solo, el perfil de rhTL1A SEC muestra dos picos en SEC, que representan formas triméricas y monoméricas de TL1A. En la **Figura 9B**, cuando se preincuba rhTL1A con un anticuerpo de referencia de control, el pico trimérico se desplazó hacia la izquierda, lo que indica una formación de complejo más grande del anticuerpo de referencia y rhTL1A trimérico. No hubo cambio en el pico monomérico, lo que indica que el anticuerpo de referencia solo se une al rhTL1A trimérico. En la **Figura 9C**, cuando rhTL1A se preincuba con A219, los picos de rhTL1A trimérico y monomérico se desplazaron, lo que indica que A219 se une a las formas monomérica y trimérica de TL1A.

La **Figura 10A** representa un modelo farmacocinético según la fisiología (PBPK) de todo el cuerpo. La **Figura 10B** representa un diagrama a nivel de tejido del modelo PBPK de cuerpo entero integrado que se utiliza para caracterizar la PK del anticuerpo monoclonal (mAb), el ligando y el complejo entre el mAb y el ligando.

La **Figura 11A** representa la comparación de la farmacocinética del mAb según lo predicho por la PBPK integrada de cuerpo entero (curva continua) con la farmacocinética del mAb tal como se observa en voluntarios sanos normales (varios puntos con puntos del mismo sujeto mostrados con el mismo formato), en cada caso después de la inyección de A219 a la dosis indicada. La **Figura 11B** representa la comparación de la concentración de TL1A predicha por la PBPK de cuerpo entero integrada con la concentración de TL1A observada en voluntarios sanos normales, en cada caso después de la inyección de A219 a la dosis indicada.

La **Figura 12A** representa la concentración observada de TL1A en suero después de inyectar (I) un anticuerpo anti-TL1A A219 que se une tanto al monómero como al trímero de TL1A (mostrado en rojo, en la parte superior de las 2 curvas, y los puntos de datos observados que acompañan a dicha curva) y (II) un anticuerpo anti-TL1A de referencia de control que se une solo al trímero TL1A (mostrado en azul, en la parte inferior de las 2 curvas, y los puntos de

datos observados que acompañan a dicha curva). En la **Figura 12A**, las curvas continuas representan la predicción del modelo y varios puntos representan las observaciones de sujetos inyectados con los anticuerpos indicados. La **Figura 12B** representa la concentración total prevista de TL1A (monómero y trímero, curva continua y los puntos de datos observados que acompañan a dicha curva), la concentración de monómero TL1A (línea de puntos fina) y la concentración de trímero TL1A (línea de puntos gruesa), en cada caso en el inicio (sin inyección de ningún anticuerpo anti-TL1A). La **Figura 12C** representa la concentración sérica de TL1A en voluntarios sanos normales (NHV) y pacientes con UC, según lo predicho por el modelo PBPK de cuerpo entero (líneas sólidas, línea superior para pacientes con UC y línea inferior para NHV) y según lo observado (varios puntos).

Las **Figuras 13A-13B** demuestran la aptitud del modelo. La **Figura 13A** representa la concentración observada de TL1A en suero de NHV después de inyectar un anticuerpo anti-TL1A que se une solo al trímero de TL1A (puntos) y la predicción del modelo (curva continua) que se ajusta a las observaciones a la dosis indicada. Q2WX3=cada 2 semanas por tres veces. La **Figura 13B** representa la concentración observada de TL1A en suero de pacientes con UC después de inyectar un anticuerpo anti-TL1A que se une solo al trímero TL1A (puntos) y la predicción del modelo (curva continua) que se ajusta a las observaciones a la dosis indicada. Q2WX7=cada 2 semanas siete veces. La **Figura 13C** representa la concentración de TL1A en el intestino del NHV (línea negra, continua, inferior de las dos líneas predichas por el modelo y los puntos de datos observados que acompañan a dicha línea) y la concentración de TL1A en el intestino del paciente con UC (roja, continua, línea superior de las dos líneas).

Las **Figuras 14A-14B** representan la concentración de referencia de TL1A según varios parámetros de producción de TL1A en el intestino (**14A**) y en suero (**14B**). En las **Figuras 14A-14B**, 1× sería la línea de base en NHV; 25×, 50×, 75× y 100× indican varios parámetros de sobreproducción de TL1A en el intestino.

Las **Figuras 15A-15V** representan la concentración de TL1A soluble libre en el tejido según lo determinado por el modelo PBPK de cuerpo entero según varios parámetros de sobreproducción de TL1A bajo varias pautas posológicas de anticuerpo anti-TL1A A219 como

se indica. La **Figura 15W** representa la TL1A soluble libre en el tejido según lo determinado por el modelo PBPK de cuerpo entero según varios parámetros de sobreproducción de TL1A bajo la pauta posológica de un anticuerpo anti-TL1A de referencia como se indica. **Las Figuras 15X-15Z** representan la comparación de la concentración modelada de TL1A soluble libre en sujetos tratados con un anticuerpo anti-TL1A de referencia (rojo, la curva superior de las dos curvas) o A219 (verde, la curva inferior de las dos curvas). En la **Figura 15W-15Z**, la secuencia de la cadena ligera del anticuerpo de referencia es la SEQ ID NO: 382 y secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 383, y el modelo PBPK de cuerpo entero utiliza un equilibrio rápido entre la forma monomérica y trimérica de TL1A con una proporción continua de 60:40 de monómero y trímero, como se observa. Las líneas continuas negras en las **Figuras 15A-15Z** indican la concentración de TL1A en el tejido de NHV. Q2W=cada 2 semanas Q4W=cada 4 semanas SC=subcutáneo. LD=dosis de carga (la primera dosis). 4W=semana 4. D1=día 1. W 2, 6, 10=semana 2, semana 6 y semana 10. W 2, 4, 6, 10=semana 2, semana 4, semana 6 y semana 10. EOW=cada dos semanas. W 4, 8, 12=semana 4, semana 8 y semana 12. W 2, 4, 8, 12=semana 2, semana 4, semana 8 y semana 12. sTL1A=TL1A soluble.

Las **A-16H** representan la bondad de las parcelas de ajuste para A219 con el modelo PK de la población.

La **Figura 17A** representa la comprobación predictiva visual de la concentración de A219 predicha a partir del modelo popPK frente a la concentración de A219 observada. La **Figura 17B** representa una dosis de inducción seleccionada en el modelo popPK para lograr rápidamente una concentración de estado estacionario.

La **Figura 18A** representa el esquema de estudio para el periodo de inducción para el ensayo clínico de fase 2 para A219 en UC. La **Figura 18B** representa el esquema de estudio para el periodo de extensión abierta para el ensayo clínico de fase 2 para A219 en UC.

La **Figura 19** representa el esquema de estudio para el ensayo clínico de fase 2 para A219 en CD.

La **Figura 20** representa las presiones osmóticas a 5 °C medidas para la estabilidad de

muestras A219 de varias formulaciones a T0, 3 y 6 meses.

La **Figura 21** representa la concentración de proteína A219 a 5 °C medida para evaluar la estabilidad de muestras A219 de varias formulaciones a T0, 3 y 6 meses.

La **Figura 22** representa el pH a 5 °C medido para evaluar la estabilidad de muestras A219 de varias formulaciones a T0, 3 y 6 meses.

La **Figura 23A** representa los datos de viscosidad para T0 y 3M para las Formulaciones 1 a 5 a 25 °C; la **Figura 23B** representa los datos de viscosidad para T0 y 3M para las Formulaciones 6 a 8 a 25 °C.

La **Figura 24A** representa los contenidos de monómero para formulaciones a 5 °C medidos por SEC; la **Figura 24B** representa la pérdida de monómero (pico principal) por mes para las formulaciones a 5 °C según lo determinado por la SEC; la **Figura 24C** representa los contenidos de monómero para formulaciones a 25 °C medidos por SEC; la **Figura 24D** representa la pérdida de monómero (pico principal) por mes para las formulaciones a 5 °C según lo determinado por la SEC.

La **Figura 25A** representa el área relativa (%) del pico principal para formulaciones a 5 °C según se caracteriza por cromatografía de intercambio catiónico; la **Figura 25B** representa la pérdida del pico principal (área relativa (%) por mes) para las formulaciones a 5 °C determinada por cromatografía de intercambio catiónico; la **Figura 25C** representa el área relativa (%) del pico principal para formulaciones a 25 °C según se caracteriza por cromatografía de intercambio catiónico; la **Figura 25D** representa la pérdida del pico principal (área relativa [%] por mes) para las formulaciones a 25 °C determinada por cromatografía de intercambio catiónico.

La **Figura 26A** representa los valores previstos frente a los medidos según el modelo PLS utilizando la pérdida de monómero por SEC para muestras almacenadas durante 2 meses a 25 °C como punto final; la **Figura 26B** representa el efecto del pH y la proteína según el modelo PLS utilizando la pérdida de monómero por SEC para muestras almacenadas durante 2 meses a 25 °C como criterio de valoración. En la **Figura 26B**, la concentración de sacarosa se fijó en 200 mM. La **Figura 26C** representa el efecto del pH y el acetato según el modelo

PLS utilizando la pérdida de monómero por SEC para muestras almacenadas durante 2 meses a 25 °C como criterio de valoración. En la **Figura 26C**, la concentración de sacarosa se fijó en 200 mM. La **Figura 26D** representa el efecto de la sacarosa y la lisina según el modelo PLS utilizando la pérdida de monómero por SEC para muestras almacenadas durante 2 meses a 25 °C como criterio de valoración. En la Figura 26D, la concentración de proteína se fijó en 150 mg/mL, el pH en 5,5 y el acetato en 20 mM. La **Figura 26E** representa el efecto de la glicina y el NaCl según el modelo PLS utilizando la pérdida de monómero por SEC para muestras almacenadas durante 2 meses a 25 °C como criterio de valoración. En la **Figura 26E**, la concentración de proteína se fijó en 150 mg/mL, el pH en 5,5 y el acetato en 20 mM.

En las **Figuras 20, 21, 22, 23A-23B, 24A-24D, 25A-25D**, y **26A-26E**, las formulaciones 1-8 (F01-F08, Form. 1-8, o simplemente 1-8) a las que se hace referencia allí son las formulaciones 1-8 como se describe en la Tabla 31 del Ejemplo 24.

La **Figura 27A** representa media geométrica de los perfiles de concentración-tiempo de A219 en suero después de dosis únicas de A219 administradas como infusión IV (escala lineal) (estudio SAD). La **Figura 27B** representa la media geométrica de los perfiles de concentración sérica-tiempo de A219 después de múltiples dosis de A219 Q2W administradas como infusión IV: día 29 (escala lineal) (estudio MAD). Q2W=cada 2 semanas

La **Figura 28A** representa la media geométrica de la concentración sTL1A en suero frente al tiempo nominal después de una dosis única de A219 administrada como infusión IV (escala semilogarítmica) (estudio SAD). La **Figura 28B** representa la media geométrica de la concentración de sTL1A en suero frente al tiempo nominal después de múltiples dosis de A219 Q2W administradas como infusión IV (escala semilogarítmica) (estudio MAD).

La **Figura 29A** representa la concentración total de A219 en el compartimento central (en circulación) en SAD según lo predicho por el modelo (curvas) y según lo determinado en el ensayo de fase I (puntos). La **Figura 29B** representa la TL1A soluble total en el compartimento central (circulación) en SAD según lo predicho por el modelo (curvas) y según lo determinado en el ensayo de fase I. La **Figura 29C** representa la concentración total de A219 en el compartimento central (en circulación) en MAD según lo predicho por el modelo (curvas) y

según lo determinado en el ensayo de fase I (puntos). La **Figura 29D** representa la TL1A soluble total en el compartimento central (circulación) en MAD según lo predicho por el modelo (curvas) y según lo determinado en el ensayo de fase I (puntos). Las curvas predichas ajustadas con los puntos de datos medidos. **Las Figuras 29E-29K** representan la predicción del modelo y los datos de un anticuerpo de referencia de control que se une solo al trímero TL1A (cadena ligera de la SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383) con respecto a (1) datos de dosis única ascendente de fase I (**Figuras 29E** y **29F**), (2) datos de dosis ascendentes múltiples de fase I (**Figuras 29G** y **29H**), y (3) datos de fase II sobre PK y concentraciones totales de sTL1A (**Figuras 29I** y **29J**). Luego se calibraron los parámetros específicos de la IBD para capturar las concentraciones de TL1A en tejido libre en el intestino (**Figura 29K**) como se observó con el anticuerpo de referencia de control (cadena ligera de la SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383). NR=no respondedor y R=respondedor.

La **Figura 30A** muestra las dosis de A219 determinadas a partir del modelo validado que pueden llevar la concentración de TL1A libre en el tejido enfermo del paciente por debajo de la concentración de TL1A de un sujeto sano. La **Figura 30B** muestra el porcentaje de reducción de TL1A libre en el tejido enfermo después de administrar dosis de A219 según se determina a partir del modelo. IV_4×= dosis de carga de 1000 mg, 3 × 500 mg en los días 14, 42, 70. Administración de dosis SC de 240 mg, Q1W o Q2W. La **Figura 30C** muestra que, en una comparación directa en el modelo validado, los anticuerpos anti-TL1A que se unen tanto al monómero como al trímero de TL1A involucraron más (3,5 veces más) TL1A en circulación que los anticuerpos anti-TL1A que solo se unen al trímero de TL1A. La **Figura 30D** muestra que, en una comparación directa en el modelo validado, los anticuerpos anti-TL1A que se unen tanto al monómero como al trímero de TL1A también dieron como resultado un mayor porcentaje de reducción de TL1A de TL1A en el tejido enfermo (aproximadamente el 100%) en comparación con los anticuerpos anti-TL1A que solo se unen al trímero TL1A.

La **Figura 31A** muestra el diagrama de un modelo popPK. La **Figura 31B** muestra la comparación de la concentración de A219 prevista a partir del modelo popPK y la

concentración de A219 observada en la población de sujetos en el ensayo clínico de fase I a través de un gráfico de regresión lineal. La **Figura 31C** muestra la comparación de la concentración de TL1A prevista a partir del modelo popPK y la concentración de TL1A observada en la población de sujetos en el ensayo clínico de fase I a través de un gráfico de regresión lineal. La **Figura 31D** muestra la comparación de la concentración de A219 predicha a partir del modelo popPK y la concentración de A219 observada en la población de sujetos en el ensayo clínico de fase I a través de un gráfico de serie temporal. La **Figura 31E** muestra la comparación de la concentración de TL1A predicha a partir del modelo popPK y la concentración de TL1A observada en la población de sujetos en el ensayo clínico de fase I a través de un gráfico de serie temporal.

Las **Figuras 32A-32H** muestran el compromiso de A219 y TL1A (concentración de TL1A en suero) previsto a partir del modelo popPK validado con varias dosis de A219. Las **Figuras 32A** y **32B** muestran la concentración de A219 (**32A**) y la concentración de TL1A (**32B**) en circulación con una pauta posológica de dosificación de inducción con 500 mg Q2W (6 dosis) hasta la semana 10 y extensión con 500 mg Q2W desde la semana 12 hasta la semana 52 (20 dosis). Las **Figuras 32C** y **32D** muestran la concentración de A219 (**32C**) y la concentración de TL1A (**32D**) en circulación con una pauta posológica de dosificación de inducción con 500 mg Q2W (6 dosis) hasta la semana 10 y extensión con 500 mg Q4W desde la semana 12 hasta la semana 52 (10 dosis). Las **Figuras 32E** y **32F** muestran la concentración de A219 (**32E**) y la concentración de TL1A (**32F**) en circulación con una pauta posológica de dosificación de inducción con 500 mg Q2W (6 dosis) hasta la semana 10 y extensión con 100 mg Q2W desde la semana 12 hasta la semana 52 (20 dosis). Las **Figuras 32G** y **32H** muestran la concentración de A219 (**32G**) y la concentración de TL1A (**32H**) con una pauta posológica de dosificación de inducción con 500 mg Q2W (6 dosis) hasta la semana 10 y extensión con 250 mg Q4W desde la semana 12 hasta la semana 52 (10 dosis).

4. DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

TL1A es una citocina secretada por células presentadoras de antígenos, células T y células endoteliales. La TL1A envía señales a través del receptor de muerte 3 (DR3), un receptor de

la familia TNF que se encuentra principalmente en las células T, las células asesinas naturales (NK) y NK-T, las células linfoides innatas (ILC), los fibroblastos y las células epiteliales y que impulsa potentemente las respuestas de Th1, Th2, Th9 y Th17. Además, se induce en células presentadoras de antígenos mediante ligandos de receptores tipo toll (TLR) y entrecruzamiento de FcR y en células T mediante estimulación de receptores de células T (TCR).

La Figura 8 demuestra cómo la unión de TL1A a DR3 impulsa independientemente la inflamación y la fibrosis. La unión de TL1A a DR3 en las células innatas y T conduce a una respuesta temprana de citocinas (liberación de IL-23, IL-1β, IL-17, IL-22, TNF-α, IFN-γ, IL-13) que prepara la etapa para la inflamación y estimula la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Por ejemplo, a través de la unión a DR3, TL1A impulsa potencialmente las respuestas inflamatorias Th1 y Th17. Además, la unión de TL1A a DR3 en los fibroblastos activa directamente a los fibroblastos y conduce a la disposición de colágeno y a la fibrosis independientemente de la inflamación. Mientras que las concentraciones de TL1A circulante son bajos en sujetos sanos, están elevados en pacientes que sufren muchas enfermedades autoinmunitarias y se ha demostrado que TL1A presenta regulación al alza en la mucosa y el suero de pacientes con IBD. En los ratones, la expresión crónica de TL1A provoca una enfermedad de estructuración causada por el aumento de la deposición de colágeno. En los modelos de ratones con sulfato sódico de dextrano (DSS) y de transferencia adoptiva, los ratones transgénicos con TL1A, al ser expuestos a DSS, contraen una colitis más grave que los animales de tipo natural y los anticuerpos contra TL1A condujeron a una reducción de la inflamación, a una disminución de las concentraciones de colágeno y a la reversión de la fibrosis, incluso cuando el tratamiento se administró en una fase tardía del curso de la enfermedad, después de que la inflamación y la fibrosis se hayan establecido. Además, se ha demostrado que los polimorfismos de TL1A están asociados con la susceptibilidad a la IBD y con la gravedad de la enfermedad.

La fibrosis es un fenotipo clínico importante que presentan los pacientes con IBD. El setenta por ciento de los pacientes con enfermedad de Crohn (CD) padecen estenosis/perforación y

la estenosis es la principal indicación de cirugía en la CD. Desgraciadamente, el uso de agentes antiinflamatorios en la última década no ha cambiado materialmente la tasa de enfermedad estructurante ni la necesidad de cirugía. Además, en la colitis ulcerosa (UC), la fibrosis subclínica tiene importantes implicaciones en los síntomas del paciente. Por ejemplo, la fibrosis subclínica podría contribuir a los síntomas de diarrea, dolor abdominal, urgencia e incontinencia. La fibrosis subclínica es también la posible explicación de la persistencia de los síntomas tras la resolución de la inflamación. Además, un estudio de la Clínica Cleveland sobre 89 especímenes consecutivos de colectomía reveló fibrosis submucosa en el 100% de los especímenes. Así pues, el tratamiento de la fibrosis constituye una necesidad no cubierta en la IBD.

El potencial de TL1A como objetivo terapéutico en la fibrosis intestinal se ha demostrado en un estudio que evalúa el efecto de los anticuerpos anti-TL1A en modelos de ratón de IBD. En estos estudios, se utilizaron dos modelos de ratón de colitis crónica: la transferencia de células T adoptiva y DSS crónica. En ambos modelos, se administró un anticuerpo monoclonal (mAb) neutralizante de TL1A o un anticuerpo de control del isotipo dos veces por semana en ratones (transferencia de células T n=14; DSS n=28) con una colitis establecida. En ambos modelos de enfermedad, el tratamiento con mAb de TL1A redujo las concentraciones de deposición de colágeno en el colon hasta los observados en los ratones de control sanos, lo que sugiere que el bloqueo de la señalización de TL1A no solo impidió la progresión de la fibrosis colónica, sino que también revirtió la fibrosis establecida hasta concentraciones similares medidas antes del inicio de la inflamación. Estos datos indican que la fibrosis intestinal mediada por concentraciones elevadas de TL1A puede tratarse con un anticuerpo anti-TL1A.

En un aspecto, se proporcionan en el presente documento anticuerpos monoclonales humanizados que se unen a las formas solubles y unidas a la membrana de TL1A con alta afinidad y especificidad y bloquean la unión de TL1A a su receptor funcional DR3. Al dirigirse tanto a la inflamación como a la fibrosis, dichos anticuerpos tienen el potencial de mejorar los resultados de los pacientes con IBD, tales como los que tienen una expresión aumentada de TL1A.

El término “y/o”, tal como se utiliza en una frase con una lista de miembros, pretende incluir todos los miembros individualmente y toda la combinación de la lista completa o parcial de miembros. Por ejemplo, una frase tal como “A y/o B” en el presente documento pretende incluir tanto A como B; A o B; A (solo); y B (solo). De la misma manera, el término “y/o”, como se utiliza en una frase, tal como “A, B y/o C” pretende abarcar cada una de las siguientes realizaciones: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; (únicamente) A; (únicamente) B; y (únicamente) C.

4.1 Técnicas generales

Las técnicas y procedimientos que se describen o a los que se hace referencia en el presente documento incluyen los que habitualmente se comprenden y/o usan frecuentemente los expertos en la técnica mediante el uso de metodologías convencionales, tales como, por ejemplo, las metodologías ampliamente usadas que se describen en Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3d ed. 2001); Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.* eds., 2003); Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed. 2009); Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols (Albitar ed. 2010); and Antibody Engineering Volúmenes 1 y 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010).

4.2 Anticuerpos anti-TL1A

TL1A existe tanto en forma monomérica como trimérica *in vivo* e *in vitro*. La divulgación establece que, aunque la forma trimérica es la forma biológicamente activa que puede unirse al receptor fisiológico, el receptor de muerte 3 (“DR3”) y desencadenar la señalización mediada por TL1A (por ejemplo, Zhan, C *et al*., Structure 19: 162-171 (2011)), el TL1A monomérico representa una gran fracción de la reserva de TL1A en un sujeto. Según una de las estimaciones de los inventores, el TL1A monomérico puede ser el 60% del TL1A total en la sangre circulante. El término “TL1A total” se refiere tanto al TL1A monomérico como al trimérico. La divulgación da a conocer además que, a pesar de que el TL1A monomérico es biológicamente inactivo, los anticuerpos anti-TL1A que se unen tanto al TL1A monomérico como al trimérico proporcionan ventajas sobre los anticuerpos que se unen solo al TL1A trimérico. Como se proporciona en el presente documento y se demuestra además en la

Sección 5, tales ventajas incluyen una reducción más eficiente de la concentración de TL1A en un tejido enfermo en un sujeto que incluye la concentración de TL1A trimérico en el tejido enfermo, una reducción más eficiente de la concentración de TL1A en la sangre en un sujeto que incluye la concentración de TL1A trimérico en la sangre, una reducción más sostenida de la concentración de TL1A (incluida la concentración de TL1A trimérico) en un tejido enfermo en un sujeto y/o una reducción más sostenida de la concentración de TL1A (incluida la concentración de TL1A trimérico) en la sangre en un sujeto.

En un aspecto, se proporcionan en el presente documento anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos que se unen a la proteína similar al factor de necrosis tumoral 1A ("TL1A" y dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de estos, "anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión al antígeno" o "anticuerpo(s) anti-TL1A" en la memoria para simplificar), donde los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno se unen tanto a un TL1A monomérico como a un TL1A trimérico. En esta Sección (Sección 4.2) se dan a conocer además otras realizaciones de los anticuerpos anti-TL1A, que incluyen realizaciones con CDR ejemplares, secuencias estructurales, secuencias de región constante, mutaciones Fc, regiones variables, regiones Fc y otras propiedades. Los ensayos para la detección, prueba y validación de los anticuerpos anti-TL1A se proporcionan en la Sección 4.3. Los métodos para generar, mejorar, mutar, clonar, expresar y aislar los anticuerpos anti-TL1A se proporcionan en la Sección 4.4. En la Sección 4.5se describen y proporcionan composiciones farmacéuticas para los anticuerpos anti-TL1A. En la Sección 4.6se proporcionan métodos de uso de los anticuerpos anti-TL1A. En la Sección 5se proporcionan otras realizaciones específicas y validadas para los anticuerpos anti-TL1A y los métodos de uso de estos. Como tal, la divulgación proporciona las diversas combinaciones de los anticuerpos anti-TL1A, las composiciones farmacéuticas de tales anticuerpos anti-TL1A, los métodos de generación de los anticuerpos anti-TL1A, los métodos de ensayo de los anticuerpos anti-TL1A y los métodos de uso de los anticuerpos anti-TL1A para el tratamiento.

En una realización de los diversos anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión al antígeno de estos proporcionados en el presente documento, el anticuerpo o fragmento de unión al

antígeno bloquea la unión de TL1A al receptor de muerte 3 (“DR3”). En otra realización, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno bloquea la unión de TL1A trimérico a DR3. En una realización adicional, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno bloquea la señalización DR3 mediada por TL1A. En aún otra realización más, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno bloquea el aumento de la secreción de IFNγ por parte de diversas células inmunitarias. En una realización específica, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno bloquea el aumento de la secreción de IFNγ por parte de las células mononucleares de sangre periférica, que incluye diversas células B, células T, células citolíticas naturales y/o macrófagos.

Como se describe en el presente documento, la divulgación proporciona anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión al antígeno para la unión de TL1A tanto monomérico como trimérico. Por lo tanto, en una realización de los diversos anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión al antígeno de estos proporcionados en el presente documento, la afinidad de unión del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a TL1A monomérico, medida por la constante de equilibrio de disociación ($K_{D\text{-monómero}}$), es comparable a la afinidad de unión del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno a TL1A trimérico, medida por la constante de equilibrio de disociación ($K_{D\text{-trímero}}$). Dicha KD-monómero y/o KD-trímero puede determinarse por medio de cualquiera de los métodos conocidos y practicados por un artesano experto en el campo y por medio de cualquiera de los ensayos y métodos aplicables descritos en el presente documento, incluidos en esta Sección (Sección 4.2) y Sección 5.

Los términos “se une” o “que se une” se refieren a una interacción entre moléculas que incluye, por ejemplo, formar un complejo. Las interacciones pueden ser, por ejemplo, interacciones no covalentes que incluyen enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, interacciones hidrófobas y/o interacciones de van der Waals. Un complejo también puede incluir la unión de dos o más moléculas unidas por enlaces, interacciones o fuerzas covalentes o no covalentes. La fuerza de las interacciones no covalentes totales entre un único sitio de unión al antígeno en un anticuerpo y un único epítopo de una molécula objetivo, tal como TL1A, es la afinidad del anticuerpo o del fragmento funcional por ese epítopo. La relación entre la tasa de disociación

(k_{disoc}) y la tasa de asociación (k_{asoc}) de un anticuerpo a un antígeno monovalente (k_{disoc}/k_{asoc}) es la constante de disociación K_D, que está inversamente relacionada con la afinidad. Cuanto menor sea el valor de la K_D, mayor será la afinidad del anticuerpo. El valor de K_D varía para diferentes complejos de anticuerpo y antígeno y depende tanto de k_{asoc} como de k_{disco}. La constante de disociación K_D para un anticuerpo proporcionado en el presente documento puede determinarse al utilizar cualquier método proporcionado en el presente documento o cualquier otro método bien conocido por los expertos en la técnica. La afinidad en un sitio de unión no siempre refleja la verdadera fuerza de la interacción entre un anticuerpo y un antígeno. Cuando los antígenos complejos que contienen múltiples determinantes antigénicos que se repiten, tal como un trímero TL1A polivalente, entran en contacto con anticuerpos que contienen múltiples sitios de unión, la interacción del anticuerpo con el antígeno en un sitio aumentará la probabilidad de una reacción en un segundo sitio. La fuerza de estas interacciones múltiples entre un anticuerpo multivalente y el antígeno se denomina avidez. La avidez de un anticuerpo puede ser una mejor medida de su capacidad de unión que la afinidad de sus sitios de unión individuales.

“Afinidad de unión” se refiere generalmente a la fuerza de la suma total de las interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de una molécula (p. ej., una proteína de unión como un anticuerpo) y su ligando (p. ej., un antígeno). A menos que se indique lo contrario, tal como se usa en el presente documento, “afinidad de unión” se refiere a la afinidad intrínseca de unión, que refleja una interacción 1:1 entre los miembros de un par de unión (p. ej., anticuerpo y antígeno). Conforme se describe arriba, la afinidad de una molécula de unión X por su ligando Y puede representarse generalmente por la constante de disociación (K_D). La afinidad puede medirse mediante métodos habituales conocidos en la técnica, incluidos los descritos en el presente documento. Los anticuerpos de baja afinidad generalmente se unen al antígeno lentamente y tienden a disociarse fácilmente, mientras que los anticuerpos de alta afinidad generalmente se unen al antígeno más rápidamente y tienden a permanecer unidos más tiempo. Se conocen en la técnica uno o más de una serie de métodos para medir la afinidad de unión, cualquiera de los cuales puede utilizarse para los

fines de la presente divulgación. Las realizaciones ilustrativas específicas incluyen las siguientes. En una realización, la "K_D" o el "valor K_D" puede medirse por ensayos conocidos en la técnica, por ejemplo, por un ensayo de unión. La K_D puede medirse en un RIA, por ejemplo, realizado con la versión Fab de un anticuerpo de interés y su antígeno (Chen *et al.*, 1999, J. Mol Biol 293:865-81). La KD o el valor de la KD también puede medirse al usar ensayos de resonancia de plasmón superficial de Biacore®, utilizando, por ejemplo, un Biacore®TM-2000 o un Biacore®TM-3000 o por interferometría de biocapa utilizando, por ejemplo, el sistema Octet®QK384. También se puede determinar una "tasa de activación" o "tasa de asociación" o "k_{asoc}" con las mismas técnicas de resonancia de plasmón superficial o interferometría de bicapa descritas anteriormente utilizando, por ejemplo, un Biacore®TM-2000 o un Biacore®TM-3000, o el sistema Octet®QK384.

En consecuencia, la afinidad de unión relativa del anticuerpo anti-TL1A o del fragmento de unión al antígeno para el monómero TL1A y el trímero TL1A puede describirse y proporcionarse por $K_{D\text{-monómero}}$ y $K_{D\text{-trímero}}$. En una realización de los diversos anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, el $K_{D\text{-monómero}}$ está dentro de 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces del $K_{D\text{-trímero}}$. En otra realización de los diversos anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, el $K_{D\text{-monómero}}$ está dentro de 10%, 20%, 30%, 40% o 50% del $K_{D\text{-trímero}}$. En una realización adicional de los diversos anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, el $K_{D\text{-trímero}}$ está dentro de 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces del $K_{D\text{-monómero}}$. En otra realización de los diversos anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, el $K_{D\text{-trímero}}$ está dentro de 10%, 20%, 30%, 40% o 50% del $K_{D\text{-monómero}}$.

Más específicamente, en una realización de los diversos anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, $K_{D\text{-monómero}}$ es como máximo 5×10^{-12} M, como máximo 6×10^{-12} M, como máximo 7×10^{-12} M, como máximo 8×10^{-12} M, como máximo 9×10^{-12} M, como máximo 1×10^{-11} M, como máximo 2×10^{-11} M, como máximo 3×10^{-11} M, como máximo 4×10^{-11} M, como máximo 5×10^{-11} M, como máximo 6×10^{-11} M, como

máximo 7×10^{-11} M, como máximo 8×10^{-11} M, como máximo 9×10^{-11} M, como máximo 1×10^{-10} M, como máximo 2×10^{-10} M, como máximo 3×10^{-10} M, como máximo 4×10^{-10} M, como máximo 5×10^{-10} M, como máximo 6×10^{-10} M, como máximo 7×10^{-10} M, como máximo 8×10^{-10} M, como máximo 9×10^{-10} M o como máximo 1×10^{-9} M. En otra realización, $K_{D\text{-monómero}}$ es de aproximadamente 5×10^{-12} M, de aproximadamente 6×10^{-12} M, de aproximadamente 7×10^{-12} M, de aproximadamente 8×10^{-12} M, de aproximadamente 9×10^{-12} M, de aproximadamente 1×10^{-11} M, de aproximadamente 2×10^{-11} M, de aproximadamente 3×10^{-11} M, de aproximadamente 4×10^{-11} M, de aproximadamente 5×10^{-11} M, de aproximadamente 6×10^{-11} M, de aproximadamente 7×10^{-11} M, de aproximadamente 8×10^{-11} M, de aproximadamente 9×10^{-11} M, de aproximadamente 1×10^{-10} M, de aproximadamente 2×10^{-10} M, de aproximadamente 3×10^{-10} M, de aproximadamente 4×10^{-10} M, de aproximadamente 5×10^{-10} M, de aproximadamente 6×10^{-10} M, de aproximadamente 7×10^{-10} M, de aproximadamente 8×10^{-10} M, de aproximadamente 9×10^{-10} M o de aproximadamente 1×10^{-9} M. En una realización adicional de los diversos anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, $K_{D\text{-trímero}}$ es como máximo 5×10^{-12} M, como máximo 6×10^{-12} M, como máximo 7×10^{-12} M, como máximo 8×10^{-12} M, como máximo 9×10^{-12} M, como máximo 1×10^{-11} M, como máximo 2×10^{-11} M, como máximo 3×10^{-11} M, como máximo 4×10^{-11} M, como máximo 5×10^{-11} M, como máximo 6×10^{-11} M, como máximo 7×10^{-11} M, como máximo 8×10^{-11} M, como máximo 9×10^{-11} M, como máximo 1×10^{-10} M, como máximo 2×10^{-10} M, como máximo 3×10^{-10} M, como máximo 4×10^{-10} M, como máximo 5×10^{-10} M, como máximo 6×10^{-10} M, como máximo 7×10^{-10} M, como máximo 8×10^{-10} M, como máximo 9×10^{-10} M o como máximo 1×10^{-9} M. En aún otra realización más, $K_{D\text{-trímero}}$ es de aproximadamente 5×10^{-12} M, de aproximadamente 6×10^{-12} M, de aproximadamente 7×10^{-12} M, de aproximadamente 8×10^{-12} M, de aproximadamente 9×10^{-12} M, de aproximadamente 1×10^{-11} M, de aproximadamente 2×10^{-11} M, de aproximadamente 3×10^{-11} M, de aproximadamente 4×10^{-11} M, de aproximadamente 5×10^{-11} M, de aproximadamente 6×10^{-11} M, de aproximadamente 7×10^{-11} M, de aproximadamente 8×10^{-11} M, de aproximadamente 9×10^{-11} M, de aproximadamente 1×10^{-10} M, de aproximadamente 2×10^{-10} M, de aproximadamente 3×10^{-10} M, de aproximadamente

4×10^{-10} M, de aproximadamente 5×10^{-10} M, de aproximadamente 6×10^{-10} M, de aproximadamente 7×10^{-10} M, de aproximadamente 8×10^{-10} M, de aproximadamente 9×10^{-10} M o de aproximadamente 1×10^{-9} M. La divulgación da a conocer además que $K_{D\text{-monómero}}$ y $K_{D\text{-trímero}}$ pueden ser cualquier combinación del valor o intervalo del $K_{D\text{-monómero}}$ y $K_{D\text{-trímero}}$ como se establece en el presente documento, incluidos en esta Sección (Sección 4.2) y este párrafo. En otra realización específica, el $K_{D\text{-monómero}}$ es de aproximadamente 59 pM. En otra realización específico, el $K_{D\text{-trímero}}$ es de aproximadamente 59 pM. En una realización adicional, el $K_{D\text{-monómero}}$ es de aproximadamente 59 pM y el $K_{D\text{-trímero}}$ es de aproximadamente 59 pM. En una realización específica, el $K_{D\text{-monómero}}$ es de aproximadamente 60 pM. En otra realización específico, el $K_{D\text{-trímero}}$ es de aproximadamente 60 pM. En una realización adicional, el $K_{D\text{-monómero}}$ es de aproximadamente 60 pM y el $K_{D\text{-trímero}}$ es de aproximadamente 60 pM. En una realización específica, el $K_{D\text{-monómero}}$ es como máximo 60 pM. En otra realización específica, el $K_{D\text{-trímero}}$ es como máximo 60 pM. En una realización adicional, el $K_{D\text{-monómero}}$ es como máximo 60 pM y el $K_{D\text{-trímero}}$ es como máximo 60 pM.

En un aspecto, se proveen en el presente documento anticuerpos que se unen al TL1A. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende un fragmento de unión a antígeno que se refiere a una porción de un anticuerpo que tiene regiones antigénicas variables determinantes de un anticuerpo. Los ejemplos de fragmentos de unión al antígeno incluyen, a mero título enunciativo, fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$ y Fv, anticuerpos lineales, anticuerpos monocatenarios y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. En algunas realizaciones, un anticuerpo se refiere a una molécula de inmunoglobulina que reconoce y se une específicamente a un objetivo, tal como una proteína, polipéptido, péptido, carbohidrato, polinucleótido, lípido o combinaciones de estos a través de al menos un sitio de reconocimiento de antígeno dentro de la región variable de la molécula de inmunoglobulina. En algunas realizaciones, un anticuerpo incluye anticuerpos policlonales intactos, anticuerpos monoclonales intactos, fragmentos de anticuerpos (tales como fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$ y Fv), mutantes Fv monocatenarios (scFv), un anticuerpo injertado con CDR, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos

humanizados, anticuerpos humanos, proteínas de fusión que comprenden una porción de determinación de antígeno de un anticuerpo y cualquier otra molécula de inmunoglobulina modificada que comprenda un sitio de reconocimiento de antígeno, siempre que los anticuerpos exhiban la actividad biológica deseada. Un anticuerpo puede ser de cualquiera de las cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM o subclases (isotipos) de estas (p. ej., IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2), según la identidad de sus dominios constantes de cadena pesada denominados alfa, delta, épsilon, gamma y mu, respectivamente. Las diferentes clases de inmunoglobulinas tienen estructuras de subunidades y configuraciones tridimensionales diferentes y bien conocidas. Los anticuerpos pueden estar no marcados o conjugados con otras moléculas, tales como toxinas, radioisótopos, etc.

En algunas realizaciones, un anticuerpo humanizado se refiere a formas de anticuerpos no humanos (p. ej., murinos) que tienen cadenas de inmunoglobulinas específicas, inmunoglobulinas quiméricas o fragmentos de estas que contienen secuencias mínimas no humanas (p. ej., murinas). En un ejemplo no limitante, un anticuerpo humanizado comprende menos de aproximadamente un 40% de secuencia no humana en la región variable. En algunos casos, un anticuerpo humanizado comprende menos de aproximadamente un 20% de secuencia no humana en una secuencia completa de anticuerpo. En otro ejemplo no limitante, un anticuerpo humanizado comprende menos de aproximadamente un 20% de secuencia no humana en la región estructural de cada una de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera. Por ejemplo, el anticuerpo humanizado comprende menos de aproximadamente 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% de secuencia no humana en la región estructural de cada una de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera. Como otro ejemplo, el anticuerpo humanizado comprende aproximadamente o menos de aproximadamente 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 secuencias no humanas en la región estructural de cada una de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera. En algunos casos, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas en las que los residuos de la región

determinante de la complementariedad (CDR) se reemplazan por residuos de la CDR de una especie no humana (p. ej., ratón, rata, conejo, hámster) que tienen la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. Estos anticuerpos humanizados pueden contener una o más mutaciones de especies no humanas, por ejemplo, la cadena pesada comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mutaciones de especies no humanas en la región estructural, y la cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mutaciones de especies no humanas en la región estructural. El dominio variable de cadena pesada humanizado puede comprender la estructura de IGHV1-46*02 con ninguna o menos de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 mutaciones de aminoácidos. El dominio variable de cadena ligera humanizado puede comprender la estructura de IGKV3-20 con ninguna o menos de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 mutaciones de aminoácidos.

En algunas realizaciones, los anticuerpos quiméricos se refieren a anticuerpos donde la secuencia de la molécula de inmunoglobulina se deriva de dos o más especies. Como ejemplo no limitativo, la región variable de las cadenas ligera y pesada corresponde a la región variable de anticuerpos derivados de una especie de mamíferos (p. ej., ratón, rata, conejo, etc.) con la especificidad, afinidad y capacidad deseadas, mientras que las regiones constantes son homólogas a las secuencias en los anticuerpos derivados de otro (generalmente humano) para evitar provocar una respuesta inmunitaria en esa especie.

Los términos “región determinante de la complementariedad” y “CDR,” que son sinónimos de “región hipervariable” o “HVR”, son términos conocidos en la técnica para referirse a secuencias no contagiosas de aminoácidos dentro de las regiones variables de anticuerpos, que confieren especificidad de antígenos y/o afinidad de unión. En general, hay tres CDR en cada región variable de cadena pesada (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) y tres CDR en cada región variable de cadena ligera (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). Las “regiones estructurales” y “FR” se conocen en la técnica para referirse a las partes no pertenecientes a la CDR de las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera. En general, hay cuatro FR en cada región variable de cadena pesada de longitud completa (FR-H1, FR-H2, FR-H3 y FR-H4) y

cuatro FR en cada región variable de cadena ligera de longitud completa (FR-L1, FR-L2, FR-L3 y FR-L4). Los límites precios de la secuencia de aminoácidos de una CDR o FR determinada se pueden determinar fácilmente usando cualquiera de los varios esquemas conocidos, incluidos los descritos por Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (esquema de numeración "Kabat"), Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948 (esquema de numeración "Chothia"); MacCallum *et al.,* J. Mol. *Biol*. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," *J. Mol. Biol*. 262, 732-745." (esquema de numeración "Contact"); Lefranc MP *et al.*, "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (esquema de numeración "IMGT"); Honegger A y Plückthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," *J Mol Biol*, 2001 Jun 8;309(3):657-70, (esquema de numeración "Aho"); y Whitelegg NR y Rees AR, "WAM: an improved algorithm for modelling antibodies on the WEB," *Protein Eng.* 2000 Dec;13(12):819-24 ("AbM" numbering scheme. En determinadas realizaciones, las CDR de los anticuerpos descritos en el presente documento se pueden definir mediante un método seleccionado de Kabat, Chothia, IMGT, Aho, AbM o combinaciones de estos.

En algunas realizaciones, un anticuerpo que se une específicamente a una proteína indica que el anticuerpo reacciona o se asocia con más frecuencia, más rápidamente, con mayor duración, con mayor afinidad o con alguna combinación de los anteriores a la proteína que con sustancias alternativas, incluidas las proteínas no relacionadas.

En algunas realizaciones, los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede ser interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que ha sido modificado de forma natural o por intervención; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o

cualquier otra manipulación o modificación, tal como fusión con otro polipéptido y/o conjugación, por ejemplo, con un componente marcador. También se incluyen dentro de la definición, por ejemplo, polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (p. ej., aminoácidos no naturales, etc.), así como otras modificaciones conocidas en la técnica. En algunas realizaciones, una proteína tal como un anticuerpo descrito en el presente documento comprende un aminoácido hidrófobo. Los ejemplos de aminoácidos hidrófobos no limitantes incluyen glicina (Gly), prolina (Pro), fenilalanina (Phe), alanina (Ala), isoleucina (Ile), leucina (Leu) y valina (Val). En algunas realizaciones, una proteína tal como un anticuerpo descrito en el presente documento comprende un aminoácido hidrófilo. Los ejemplos de aminoácidos hidrófilos no limitantes incluyen serina (Ser), treonina (Thr), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu), cisteína (Cys), asparagina (Asn), glutamina (Gln), arginina (Arg), e histidina (His). En algunas realizaciones, una proteína tal como un anticuerpo descrito en el presente documento comprende un aminoácido anfipático. Los ejemplos de aminoácidos anfipáticos no limitantes incluyen lisina (Lys), triptófano (Trp), tirosina (Tyr) y metionina (Met). En algunas realizaciones, una proteína tal como un anticuerpo descrito en el presente documento comprende un aminoácido alifático. Los ejemplos de aminoácidos alifáticos no limitantes incluyen alanina (Ala), isoleucina (Ile), leucina (Leu) y valina (Val). En algunas realizaciones, una proteína tal como un anticuerpo descrito en el presente documento comprende un aminoácido aromático. Los ejemplos de aminoácidos aromáticos no limitantes incluyen fenilalanina (Phe), triptófano (Trp) y tirosina (Tyr). En algunas realizaciones, una proteína tal como un anticuerpo descrito en el presente documento comprende un aminoácido ácido. Los ejemplos de aminoácidos ácidos no limitantes incluyen ácido aspártico (Asp) y ácido glutámico (Glu). En algunas realizaciones, una proteína tal como un anticuerpo descrito en el presente documento comprende un aminoácido básico. Los ejemplos de aminoácidos básicos no limitantes incluyen arginina (Arg), histidina (His) y lisina (Lys). En algunas realizaciones, una proteína tal como un anticuerpo descrito en el presente documento comprende un aminoácido hidroxílico. Los ejemplos de aminoácidos hidroxílicos no limitantes incluyen serina (Ser) y treonina (Thr). En algunas realizaciones, una proteína tal como un

anticuerpo descrito en el presente documento comprende un aminoácido que contiene azufre. Los ejemplos de aminoácidos que contienen azufre no limitantes incluyen cisteína (Cys) y metionina (Met). En algunas realizaciones, una proteína tal como un anticuerpo descrito en el presente documento comprende un aminoácido amídico. Los ejemplos de aminoácidos amídicos no limitantes incluyen asparagina (Asn) y glutamina (Gln).

En algunas realizaciones, los términos “polinucleótido” o “ácido nucleico”, como se usan indistintamente en el presente documento, se refieren a polímeros de nucleótidos de cualquier longitud e incluye DNA y RNA. Los nucleótidos pueden ser desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos, nucleótidos o bases modificados y/o sus análogos, o cualquier sustrato que pueda incorporarse a un polímero mediante DNA o RNA polimerasa. Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y sus análogos o componentes no nucleotídicos. Se pueden impartir modificaciones a la estructura de nucleótidos antes o después del ensamblaje del polímero. Un polinucleótido puede ser modificado adicionalmente luego de la polimerización, tal como por conjugación con un componente de marcado.

El porcentaje (%) de entidad de la secuencia respecto de una secuencia de polipéptidos de referencia es el porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticas a los residuos de aminoácidos en la secuencia polipeptídicade referencia, después de alinear las secuencias e introducir aperturas, si fuera necesario, para alcanzar el máximo porcentaje de identidad de secuencia, sin considerar las sustituciones conservadoras como parte de la identidad de secuencia. La alineación con el fin de determinar el porcentaje de identidad de la secuencia de aminoácidos se puede lograr de varias maneras conocidas, por ejemplo, el uso de *software* informático disponible para el público, tal como el software BLAST, BLAST-2, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Se pueden determinar los parámetros apropiados para alinear secuencias, incluidos los algoritmos necesarios para lograr la máxima alineación en toda la longitud de las secuencias que se comparan. A los fines del presente documento, sin embargo, los valores porcentuales % de la identidad de secuencia de aminoácidos se generan utilizando el programa informático de comparación de secuencias de aminoácidos

ALIGN-2. El programa informático de comparación de secuencia ALIGN-2 fue creado por Genentech, Inc., y el código fuente se presentó con documentación para el usuario ante la Oficina del derecho de autor de los EE. UU., Washington D.C., 20559, donde se ha registrado con el Registro de derecho de autor de los EE. UU. n.º TXU510087. El programa ALIGN-2 está disponible públicamente en Genentech, Inc., South San Francisco, California, o se puede compilar a partir del código fuente. El programa ALIGN-2 se debe compilar para su uso en el sistema operativo UNIX, incluido digital UNIX V4.0D. Todos los parámetros de comparación de secuencias son definidos por el programa ALIGN-2 y no varían.

En situaciones en las que se emplea ALIGN-2 para comparaciones de secuencias de aminoácidos, el % de identidad de secuencias de aminoácidos de una secuencia de aminoácidos dada A respecto de, con o contra una secuencia de aminoácidos dada B (que de manera alternativa se podría expresar como una secuencia de aminoácidos dada A que tiene o comprende cierto % de identidad de secuencia de aminoácidos respecto de, con o contra una secuencia de aminoácidos dada B) se calcula de la siguiente manera: 100 veces la fracción X/Y, donde X es el número de residuos de aminoácidos calificados como idénticos por el programa de alineación de secuencias ALIGN-2 en la alineación de A y B en ese programa y donde Y es el número total de residuos de aminoácidos en B. Se apreciará que donde la longitud de la secuencia de aminoácidos A no es igual a la longitud de la secuencia de aminoácidos B, el % de identidad de la secuencia de aminoácidos A respecto de B no es igual al % de identidad de la secuencia de aminoácidos B respecto de A. Salvo expresa indicación en contrario, todos los valores % de identidad de la secuencia de aminoácidos usados en el presente documento como se obtienen según se describe en el párrafo inmediatamente precedente mediante el programa informático ALIGN-2.

En algunas realizaciones, el término “aproximadamente” significa dentro del 10% de la cantidad indicada. Por ejemplo, una región variable de anticuerpo que comprende aproximadamente un 80% de identidad con una región variable de referencia puede comprender entre un 72% y un 88% de identidad con la región variable de referencia.

En ciertos aspectos, en el presente documento, se describen anticuerpos que se unen

específicamente a TL1A (Entrez Gene: 9966; UniProtKB: O95150). En algunas realizaciones, los anticuerpos se unen específicamente a TL1A soluble. En algunas realizaciones, los anticuerpos se unen específicamente a TL1A unido a la membrana. En algunas realizaciones, se proporciona un anticuerpo anti-TL1A que tiene una cadena pesada que comprende cuatro regiones estructurales de cadena pesada (HCFR) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR): HCFR1, HCDR1, HCFR2, HCDR2, HCFR3, HCDR3 y HCFR4; y una cadena ligera que comprende cuatro regiones estructurales de cadena ligera (LCFR) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR): LCFR1, LCDR1, LCFR2, LCDR2, LCFR3, LCDR3 y LCFR4. Un anticuerpo anti-TL1A puede comprender cualquier región proporcionada en el presente documento, por ejemplo, como se proporciona en las tablas, los ejemplos y las secuencias.

CDR anti-TL1A ejemplares

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un HCDR1 como se establece mediante la SEQ ID NO: 1. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un HCDR2 como se establece en una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un HCDR3 como se establece en una cualquiera de las SEQ ID NO: 6-9. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un LCDR1 como se establece mediante la SEQ ID NO: 10. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un LCDR2 como se establece mediante la SEQ ID NO: 11. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un LCDR3 como se establece en una cualquiera de las SEQ ID NO: 12-15. En un ejemplo no limitante, un anticuerpo anti-TL1A comprende un HCDR1 como se establece mediante la SEQ ID NO: 1, una HCDR2 como se establece mediante la SEQ ID NO: 2, una HCDR3 como se establece mediante la SEQ ID NO: 6, una LCDR1 como se establece mediante la SEQ ID NO: 10, una LCDR2 como se establece mediante la SEQ ID NO: 11 y una LCDR3 como se establece mediante la SEQ ID NO: 12.

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 seleccionado de la **Tabla 6**.

Tabla 6. Ejemplo de secuencias de aminoácidos CDR

SEQ ID NO:	**Descripción**	**Secuencia**
1	HCDR1	GFDIQDTYMH
2	HCDR2a	RIDPASGHTKYDPKFQV
3	HCDR2b	RIEPASGHIKYDPKFQG
4	HCDR2c	RIDPASGHIKYDPKFQG
5	HCDR2d	RIEPASGHIKYDPKFQV
6	HCDR3a	SGGLPDV
7	HCDR3b	ARSGGLPDV
8	HCDR3c	SGGLPDW
9	HCDR3d	ARSGGLPDW
10	LCDR1	RASSSVSYMY
11	LCDR2	ATSNLAS
12	LCDR3a	QQWEGNPRT
13	LCDR3b	QQWKGNPRT
14	LCDR3c	QQWSGNPRT
15	LCDR3d	QQWSRNPRT

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende las CDR establecidas en el anticuerpo A, B, C, D, E, F, G, H, I, A2, B2, C2, D2, E2, F2, G2, H2 o I2 de **Tabla 10**.

Tabla 10. Secuencias CDR de ejemplos de anticuerpos anti-TL1A

Anticuerpo	Cadena pesada CDR SEQ ID NO (CDR1, CDR2, CDR3)	Cadena ligera CDR SEQ ID NO (CDR1, CDR2, CDR3)
A	1, 2, 6	10, 11, 12
B	1, 3, 8	10, 11, 12
C	1, 4, 8	10, 11, 12
D	1, 2, 6	10, 11, 13

E	1, 2, 6	10, 11, 14
F	1, 5, 8	10, 11, 12
G	1, 5, 8	10, 11, 13
H	1, 3, 8	10, 11, 13
A2	1, 2, 7	10, 11, 12
B2	1, 3, 9	10, 11, 12
C2	1, 4, 9	10, 11, 12
D2	1, 2, 7	10, 11, 13
E2	1, 2, 7	10, 11, 14
F2	1, 5, 9	10, 11, 12
G2	1, 5, 9	10, 11, 13
H2	1, 3, 9	10, 11, 13
I	1, 5, 8	10, 11, 15
I2	1, 5, 9	10, 11, 15

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende las CDR de cadena pesada expuestas en un anticuerpo seleccionado de la **Tabla 7**.

Tabla 7. Ejemplo de secuencias de región variable de cadena pesada

SEQ ID NO:	**Descripción**	**Secuencia**
101	217 VH, 158 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTT VTVSS
102	220 VH, 160 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDT STSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTV TVSS
103	223 VH, 200 VH, 194 VL, 206 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
104	219 VH, 157 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDT STSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTV TVSS
105	221 VH, 125 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITRDT STSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTV TVSS
106	213 VH, 162 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDTS

		TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTV TVSS
107	212 VH, 100 VH, 181 VH, 34 VH, 79 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
108	107 VH, 211 VH, 15 VH, 30 VH, 29 VH, 48 VH, 49 VH, 50 VH, 51 VH, 52 VH, 56 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTV SS
109	205 VH, 199 VH, 55 VH, 193 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTV SS
110	129 VH, 139 VH, 140 VH, 215 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
111	214 VH, 128 VH, 141 VH, 142 VH, 144 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDT STSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTV TVSS
112	216 VH, 123 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS

113	122 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITRDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
114	222 VH, 126 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDT STSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTV TVSS
115	188 VH, 41 VH, 102 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTV SS
116	203 VH, 197 VH, 209 VH, 224 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
117	147 VH, 112 VH, 59 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
118	127 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
119	159 VH, 218 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDT

		STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTT VTVSS
120	103 VH, 45 VH, 167 VH, 187 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITRDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
121	64 VH, 148 VH, 97 VH, 114 VH, 130 VH, 133 VH, 137 VH, 155 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQVRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
122	67 VH, 138 VH, 115 VH, 149 VH, 134 VH, 98 VH, 156 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQVRATMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
123	68 VH, 99 VH, 116 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQVRVTITRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTV TVSS
124	94 VH, 113 VH, 151 VH, 78 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQVRATITRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTV TVSS
125	110 VH, 58 VH, 136 VH, 146 VH, 154 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS

126	169 VH, 175 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQAPGQGLEWMGRIDPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
127	173 VH, 179 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
128	96 VH, 132 VH, 65 VH, 150 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
129	196 VH, 202 VH, 208 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
130	172 VH, 178 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIDPASGHIKYDPKFQGRATMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
131	75 VH, 72 VH, 95 VH, 152 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATITTDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTV TVSS
132	174 VH, 180 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATMTRDT

		STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
133	109 VH, 91 VH, 135 VH, 145 VH, 153 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
134	198 VH, 204 VH, 210 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
135	170 VH, 176 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIDPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
136	31 VH, 85 VH, 86 VH, 87 VH, 88 VH, 89 VH, 90 VH, 143 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
137	32 VH, 33 VH	DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
138	35 VH, 182 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQAPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTV SS

139	36 VH, 81 VH, 104 VH, 165 VH,	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTV SS
140	37 VH, 82 VH, 101 VH, 183 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
141	38 VH, 190 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTST STVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTV SS
142	39 VH, 191 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
143	40 VH, 105 VH, 192 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
144	42 VH, 83 VH, 186 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATMTTDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
145	43 VH, 184 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITRDTS

		TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
146	44 VH, 53 VH, 166 VH, 189 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
147	46 VH, 168 VH, 185 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATMTRDT STSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTV TVSS
148	47 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDT STSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTV TVSS
149	54 VH	DVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV KQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTV SS
150	57 VH, 111 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
151	60 VH, 117 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIDPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS

152	61 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWIGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTV TVSS
153	62 VH, 118 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWIGRIDPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTV TVSS
154	63 VH, 120 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHVKYDPKFQGRVTMTRD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGT TVTVSS
155	66 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTITRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTV TVSS
156	69 VH, 108 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
157	70 VH, 73 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTTDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
158	71 VH, 74 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTITTDTS

		TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTV TVSS
159	76 VH, 119 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHTKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
160	77 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATITRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTV TVSS
161	92 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
162	93 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDT STSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTT VTVSS
163	121 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
164	124 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDTS TSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS

165	161 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDTS TSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVT VSS
166	163 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTITTDTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTV TVSS
167	164 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQRPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTDT STSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTV TVSS
168	171 VH, 177 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIDPASGHIKYDPKFQGRATITTDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTV TVSS
169	195 VH, 201 VH, 207 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWV RQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDPKFQGRATITTDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTV TVSS

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende las CDR de cadena ligera expuestas en un anticuerpo seleccionado de la **Tabla 8**.

Tabla 8. Ejemplo de secuencias de región variable de cadena ligera

SEQ ID NO:	**Descripción**	**Secuencia**
201	217 VL, 219 VL, 221 VL, 200 VL, 213 VL, 212 VL, 211 VL, 199 VL, 214 VL, 216 VL, 222 VL, 203 VL, 147 VL, 218 VL, 179 VL, 148 VL, 149 VL, 151 VL, 180 VL, 175 VL, 178 VL, 145 VL, 146 VL, 150 VL, 152 VL, 176 VL, 177 VL, 201 VL, 202 VL, 204 VL, 215 VL, 224 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRPLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK
202	223 VL, 107 VL, 205 VL, 181 VL, 188 VL, 64 VL, 67 VL, 68 VL, 94 VL, 33 VL, 57 VL, 58 VL, 59 VL, 60 VL, 61 VL, 62 VL, 63 VL, 65 VL, 66 VL, 69 VL,	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

	70 VL, 71 VL, 72 VL, 76 VL, 77 VL, 78 VL, 91 VL, 92 VL, 93 VL, 97 VL, 98 VL, 99 VL, 140 VL, 142 VL, 143 VL, 182 VL, 183 VL, 184 VL, 185 VL, 186 VL, 187 VL, 189 VL, 190 VL, 191 VL, 192 VL, 206 VL, 207 VL, 208 VL, 209 VL, 210 VL	
203	15 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
204	30 VL, 100 VL, 129 VL, 122 VL, 127 VL, 126 VL, 160 VL, 157 VL, 159 VL, 158 VL, 125 VL, 103 VL, 101 VL, 102 VL, 104 VL, 105 VL, 121 VL, 123 VL, 124 VL, 128 VL, 144 VL, 161 VL, 162 VL, 163 VL, 164 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQWKGNPRTFGGGTKLEIK

205	110 VL, 197 VL, 112 VL, 169 VL, 173 VL, 115 VL, 113 VL, 96 VL, 196 VL, 172 VL, 75 VL, 174 VL, 109 VL, 198 VL, 170 VL, 29 VL, 31 VL, 32 VL, 73 VL, 74 VL, 95 VL, 108 VL, 111 VL, 114 VL, 116 VL, 117 VL, 118 VL, 119 VL, 120 VL, 130 VL, 153 VL, 154 VL, 155 VL, 156 VL, 165 VL, 166 VL, 167 VL, 168 VL, 171 VL, 193 VL, 194 VL, 195 VL, 220 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRPWIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK
206	134 VL, 132 VL, 133 VL, 135 VL, 136 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRPLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQWKGNPRTFGGGTKLEIK
207	138 VL, 137 VL, 139 VL, 141 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQWSRNPRTFGGGTKLEIK
208	34 VL, 35 VL, 36 VL, 37 VL, 38 VL, 39 VL, 40 VL, 41 VL, 42 VL,	EIVLTQSPGTLSASPGERATMSCRASSSVSYMYWY QQKPGQAPRPWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDY TLTISRVEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK

	43 VL, 44 VL, 45 VL, 46 VL, 47 VL, 53 VL, 54 VL, 55 VL, 79 VL, 81 VL, 82 VL, 83 VL	
209	85 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRLLIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK
210	48 VL	EIVLTQSPGTLSASPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRPWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYT LTISRVEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
211	49 VL	EIVLTQSPGTLSASPGERATMSCRASSSVSYMYWY QQKPGQAPRLLIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYT LTISRVEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
212	50 VL	EIVLTQSPGTLSASPGERATMSCRASSSVSYMYWY QQKPGQAPRPWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDF TLTISRVEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
213	51 VL	EIVLTQSPGTLSASPGERATMSCRASSSVSYMYWY QQKPGQAPRPWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDY TLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
214	52 VL	EIVLTQSPGTLSASPGERATMSCRASSSVSYMYWY QQKPGQAPRPWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
215	56 VL	EIVLTQSPGTLSASPGERATMSCRASSSVSYMYWY QQKPGQAPRPWIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDYT LTISRVEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK

216	86 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLT ISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK
217	87 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRVEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK
218	88 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLT ISRVEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK
219	89 VL	EIVLTQSPGTLSASPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK
220	90 VL	EIVLTQSPGTMSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQ QKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende las CDR expuestas en uno cualquiera de los anticuerpos de la **Tabla 1**. Por ejemplo, un anticuerpo anti-TL1A comprende las CDR del anticuerpo A15, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A81, A82, A83, A85, A86, A87, A88, A89, A90, A91, A92, A93, A94, A95, A96, A97, A98, A99, A100, A101, A102, A103, A104, A105, A107, A108, A109, A110, A111, A112, A113, A114, A115, A116, A117, A118, A119, A120, A121, A122, A123, A124, A125, A126, A127, A128, A129, A130, A132, A133, A134, A135, A136, A137, A138, A139, A140, A141, A142, A143, A144, A145, A146, A147, A148, A149, A150, A151, A152, A153, A154, A155, A156, A157, A158, A159, A160, A161, A162, A163, A164, A165, A166, A167, A168, A169, A170, A171, A172, A173, A174, A175, A176, A177, A178, A179, A180, A181,

A182, A183, A184, A185, A186, A187, A188, A189, A190, A191, A192, A193, A194, A195, A196, A197, A198, A199, A200, A201, A202, A203, A204, A205, A206, A207, A208, A209, A210, A211, A212, A213, A214, A215, A216, A217, A218, A219, A220, A221, A222, A223, A224, A500 o A501. En ejemplo no limitativo, un anticuerpo anti-TL1A comprende las CDR del anticuerpo A219.

Las CDR de anticuerpo pueden definirse mediante el método de Aho o Kabat, Chothia o IMGT.

Regiones estructurales anti-TL1A ejemplares

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura 1 (FR1) de cadena pesada (HC) de cadena pesada como se establece en la SEQ ID NO: 304. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una FR2 de HC como se establece en una cualquiera de las SEQ ID NO: 305 o 313. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una FR3 de HC como se establece en una cualquiera de las SEQ ID NO: 306-307, 314-315. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una FR4 de HC como se establece en la SEQ ID NO: 308. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una FR1 de LC como se establece en la SEQ ID NO: 309. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una FR2 de LC como se establece en la SEQ ID NO: 310. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una FR3 de LC como se establece en la SEQ ID NO: 311. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una FR4 de LC como se establece en la SEQ ID NO: 312. En ejemplo no limitativo, un anticuerpo anti-TL1A comprende una FR1 de HC como se establece en la SEQ ID NO: 304, una FR2 de HC según se establece en la SEQ ID NO: 305, una FR3 de HC según se establece en la SEQ ID NO: 306, una FR4 de HC según se establece en la SEQ ID NO: 308, una FR1 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 309, una FR2 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 310, una FR3 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 311, una FR4 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 312. En ejemplo no limitativo, un anticuerpo anti-TL1A comprende una FR1 de HC como se establece en la SEQ ID NO: 304, una FR2 de HC según se establece en la SEQ ID NO: 305, una FR3 de HC según se establece en la SEQ ID NO: 307, una FR4 de HC según se

establece en la SEQ ID NO: 308, una FR1 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 309, una FR2 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 310, una FR3 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 311, una FR4 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 312.

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende las regiones estructurales de cadena pesada expuestas en un anticuerpo seleccionado de la **Tabla 7**. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende las regiones estructurales de cadena ligera expuestas en un anticuerpo seleccionado de la **Tabla 8**. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende regiones estructurales expuestas en uno cualquiera de los anticuerpos de la **Tabla 1**. Por ejemplo, un anticuerpo anti-TL1A comprende las regiones estructurales del anticuerpo A15, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A81, A82, A83, A85, A86, A87, A88, A89, A90, A91, A92, A93, A94, A95, A96, A97, A98, A99, A100, A101, A102, A103, A104, A105, A107, A108, A109, A110, A111, A112, A113, A114, A115, A116, A117, A118, A119, A120, A121, A122, A123, A124, A125, A126, A127, A128, A129, A130, A132, A133, A134, A135, A136, A137, A138, A139, A140, A141, A142, A143, A144, A145, A146, A147, A148, A149, A150, A151, A152, A153, A154, A155, A156, A157, A158, A159, A160, A161, A162, A163, A164, A165, A166, A167, A168, A169, A170, A171, A172, A173, A174, A175, A176, A177, A178, A179, A180, A181, A182, A183, A184, A185, A186, A187, A188, A189, A190, A191, A192, A193, A194, A195, A196, A197, A198, A199, A200, A201, A202, A203, A204, A205, A206, A207, A208, A209, A210, A211, A212, A213, A214, A215, A216, A217, A218, A219, A220, A221, A222, A223, A224, A500 o A501. En ejemplo no limitativo, un anticuerpo anti-TL1A comprende las regiones estructurales del anticuerpo A219.

Las CDR y regiones estructurales de anticuerpo pueden definirse mediante el método de Aho o Kabat, Chothia o IMGT.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una región estructural variable de cadena pesada que comprende una estructura IGHV1-46*02 humana o una estructura

IGHV1-46*02 humana modificada, y una región estructural variable de cadena ligera que comprende una estructura IGKV3-20 humana o una estructura IGKV3-20 humana modificada; donde la región estructural variable de cadena pesada y la región estructural variable de cadena ligera comprenden colectivamente ninguna o menos de nueve modificaciones de aminoácido de la estructura IGHV1-46*02 y la estructura IGKV3-20 humana. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: (a) una modificación en la posición de aminoácido 45 en la región variable de cadena pesada; (b) una modificación en la posición de aminoácido 47 en la región variable de cadena pesada; (c) una modificación en la posición de aminoácido 55 en la región variable de cadena pesada; (d) una modificación en la posición de aminoácido 78 en la región variable de cadena pesada; (e) una modificación en la posición de aminoácido 80 en la región variable de cadena pesada; (f) una modificación en la posición de aminoácido 82 en la región variable de cadena pesada; (g) una modificación en la posición de aminoácido 89 en la región variable de cadena pesada o (h) una modificación en la posición de aminoácido 91 en la región variable de cadena pesada, según la numeración de Aho o Kabat o una combinación de dos o más modificaciones seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden (a) R45K, (b) A47R, (c) M55I, (d) V78A, (e) M80I, (f) R82T, (g) V89A o (h) M91L en la región variable de cadena pesada, según la numeración de Aho o Kabat; o una combinación de dos o más modificaciones seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: A47R. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: A47R, M55I, V78A, M80I, R82T, V89A y M91L; A47R, M80I y R82T; A47R, M80I, R82T, V89A y M91L; o A47R, M55I, V78A, M80I, V89A y M91L. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: R45K y A47R. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: R45K, A47R, V89A y M91L. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: R45K y A47R y M80I. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: R45K, A47R, M80I y M91L; R45K, A47R, V78A, M80I, V89A y M91L; R45K, A47R, M55I, V78A, M80I, R82T, V89A y M91L; R45K, A47R, M80I, V89A y M91L; R45K, A47R, M55I, M80I, R82T, V89A y M91L;

R45K, A47R, M80I y V89A; R45K, A47R, M80I, R82T, V89A, M91L; o R45K, A47R, M55I, M80I, V89A y M91L. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: R45K. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: R45K y V78A. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: V78A. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: V78A y V89A; V78A y M80I; o V78A, M80I y R82T. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: V89A. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: M80I. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden: (a) una modificación en la posición de aminoácido 54 en la región variable de cadena ligera y/o (b) una modificación en la posición de aminoácido 55 en la región variable de cadena ligera, según la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden L54P en la región variable de la cadena ligera, según la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, las modificaciones de aminoácido comprenden L55W en la región variable de la cadena ligera, según la numeración de Aho o Kabat.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 301 (X1VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS[HCDR1]WVX2QX3PGQGLEWX4G[HCDR2]RX5TX6TX7DTSTSTX8YX9ELSSLRSEDTAVYYCAR[HCDR3]WGQGTTVTVSS) o la SEQ ID NO: 302 (X1VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS[HCDR1]WVX2QX3PGQGLEWX4G[HCDR2]RX5TX6TX7DTSTSTX8YX9ELSSLRSEDTAVYYC[HCDR3]WGQGTTVTVSS). En algunos casos, X1 es Q. En algunos casos, X1 = E. En algunos casos, X2 = R. En algunos casos, X2 = K. En algunos casos, X3 = A. En algunos casos, X3 = R. En algunos casos, X4 = M. En algunos casos, X4 = I. En algunos casos, X5 = V. En algunos casos, X5 = A. En algunos casos, X6 = M. En algunos casos, X6 = I. En algunos casos, X7 = R. En algunos casos, X7 = T. En algunos casos, X8 = V. En algunos casos, X8 = A. En algunos casos, X9 = M. En algunos casos, X9 = L. En algunas realizaciones, X1 se encuentra en la posición 1 de IGHV1-46*02 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, X2 se encuentra

en la posición 45 de IGHV1-46*02 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, X3 se encuentra en la posición 47 de IGHV1-46*02 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, X4 se encuentra en la posición 55 de IGHV1-46*02 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, X5 se encuentra en la posición 78 de IGHV1-46*02 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, X6 se encuentra en la posición 80 de IGHV1-46*02 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, X7 se encuentra en la posición 82 de IGHV1-46*02 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, X8 se encuentra en la posición 89 de IGHV1-46*02 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, X9 se encuentra en la posición 91 de IGHV1-46*02 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento una primera realización de un anticuerpo anti-TL1A que comprende una estructura de cadena pesada que comprende IGHV1-46*02, o una variante de este, donde la variante comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 9 sustituciones de aminoácidos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 sustituciones de aminoácidos, o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 sustituciones de aminoácidos de la estructura IGHV1-46*02. Las realizaciones adicionales incluyen: (2) El anti-TL1A de la realización (1), donde la estructura de cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 301. (3) El anti-TL1A de la realización 2, donde X1 = Q. (4) El anti-TL1A de la realización 2, donde X1 = E. (5) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 4, donde X2 = R. (6) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 4, donde X2 = K. (7) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 6, donde X3 = A. (8) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 6, donde X3 = R. (9) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 8, donde X4 = M. (10) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 8, donde X4 = I. (11) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 10, donde X5 = V. (12) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 10, donde X5 = A. (13) El anti-TL1A de una cualquiera de

las realizaciones 2 a 12, donde X6 = M. (14) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 12, donde X6 = I. (15) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 14, donde X7 = R. (16) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 14, donde X7 = T. (17) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 16, donde X8 = V. (18) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 16, donde X8 = A. (19) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 18, donde X9 = M. (20) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 2 a 4, donde X9 = L. (21) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, que comprende el anticuerpo A. (22) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, que comprende el anticuerpo B. (23) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, que comprende el anticuerpo C. (24) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, que comprende el anticuerpo D. (25) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, que comprende el anticuerpo E. (26) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, que comprende el anticuerpo F. (27) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, que comprende el anticuerpo G o I. (28) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, que comprende el anticuerpo H. (34) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 33, que comprende una cadena ligera que comprende una estructura de cadena ligera que comprende IGKV3-20*01, o una variante de este, donde la variante comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 sustituciones o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 sustituciones de aminoácido o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 sustituciones de aminoácido en la estructura. (35) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 34, donde X10 es L. (36) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 34, donde X10 es P. (37) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 34 a 36, donde X11 es L. (38) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 34 a 36, donde X11 es W.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 303 (EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC[LCDR1]WYQQKPGQAPRX10X11IY[LCDR2]GIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC[LCDR3]FGGGTKLEIK). En algunos casos, X10 es L. En

algunos casos, X10 es P. En algunos casos, X11 es L. En algunos casos, X11 es W. En algunas realizaciones, X10 se encuentra en la posición 54 de IGKV3-20*01 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat. En algunas realizaciones, X11 se encuentra en la posición 55 de IGKV3-20*01 según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura de cadena pesada que comprende IGHV1-46*02. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura de cadena pesada que comprende una variante de IGHV1-46*02 que comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 sustituciones de aminoácidos de la SEQ ID NO: 316. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura de cadena pesada que comprende una variante de IGHV1-46*02 que comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 9 sustituciones de aminoácidos de la SEQ ID NO: 316. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura de cadena pesada que comprende una variante de IGHV1-46*02 que comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 sustituciones de aminoácidos de la SEQ ID NO: 316 en la estructura. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena pesada comprende Q1E, según lo determinado mediante la numeración de Aho o Kabat. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena pesada comprende R45K, según lo determinado mediante la numeración de Aho o Kabat. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena pesada comprende A47R, según lo determinado mediante la numeración de Aho o Kabat. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena pesada comprende M55I, según lo determinado mediante la numeración de Aho o Kabat. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena pesada comprende V78A, según lo determinado mediante la numeración de Aho o Kabat. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena pesada comprende M80I, según lo determinado mediante la numeración de Aho o Kabat. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena pesada comprende R82T, según lo determinado mediante la numeración de Aho o Kabat. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena pesada comprende V89A, según lo determinado mediante la numeración de Aho o

Kabat. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena pesada comprende M91L, según lo determinado mediante la numeración de Aho o Kabat.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura de cadena ligera que comprende IGKV3-20*01. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una variante de IGKV3-20*01 que comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 sustituciones de aminoácidos de la SEQ ID NO: 317. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una variante de IGKV3-20*01 que comprende aproximadamente 1 sustitución de aminoácidos de la SEQ ID NO: 317. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura de cadena ligera que comprende una variante de IGKV3-20*01 que comprende aproximadamente 2 sustituciones de aminoácidos de la SEQ ID NO: 317. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura de cadena ligera que comprende una variante de IGKV3-20*01 que comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 sustituciones de aminoácidos de la SEQ ID NO: 317 en la estructura. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena ligera comprende un Q1E, según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat. En algunos casos, la sustitución de la estructura de cadena ligera comprende un R45K, según lo determinado por la numeración de Aho o Kabat.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR1 de cadena pesada como se establece a través de la SEQ ID NO: 304. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR2 de cadena pesada como se establece a través de la SEQ ID NO: 305. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR2 de cadena pesada como se establece a través de la SEQ ID NO: 313. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR3 de cadena pesada como se establece a través de la SEQ ID NO: 306. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR3 de cadena pesada como se establece a través de la SEQ ID NO: 307. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR3 de cadena pesada como se establece a través de la SEQ ID NO: 314. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR3 de cadena pesada como se establece a través de la SEQ ID NO: 315. En algunas

realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR4 de cadena pesada como se establece a través de la SEQ ID NO: 308. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR1 de cadena ligera como se establece a través de la SEQ ID NO: 309. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR2 de cadena ligera como se establece a través de la SEQ ID NO: 310. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR3 de cadena ligera como se establece a través de la SEQ ID NO: 311. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende un FR4 de cadena ligera como se establece a través de la SEQ ID NO: 312.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A comprende una región estructural de la **Tabla 9A**.

Tabla 9A. Ejemplo de secuencias estructurales

SEQ ID NO:	**Descripción**	**Secuencia**
301	Variable pesada 1	**X1**VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS[HCDR1]WV**X2**Q**X3**P GQGLEW**X4**G[HCDR2]R**X5**T**X6**T**X7**DTSTST**X8**Y**X9**ELSSLRS EDTAVYYCAR[HCDR3]WGQGTTVTVSS donde cada uno de X1-X11 se selecciona independientemente de A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y o V En algunos casos, X1 = Q o E En algunos casos, X2 = R o K En algunos casos, X3 = A o R En algunos casos, X4 = M o I En algunos casos, X5 = V o A En algunos casos, X6 = M o I En algunos casos, X7 = R o T En algunos casos, X8 = V o A En algunos casos, X9 = M o L
302	Variable pesada 2	**X1**VQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS[HCDR1]WV**X2**Q**X3**P GQGLEW**X4**G[HCDR2]R**X5**T**X6**T**X7**DTSTST**X8**Y**X9**ELSSLRS EDTAVYYC[HCDR3]WGQGTTVTVSS donde cada uno de X1-X11 se selecciona independientemente de A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y o V En algunos casos, X1 = Q o E En algunos casos, X2 = R o K En algunos casos, X3 = A o R

		En algunos casos, X4 = M o I En algunos casos, X5 = V o A En algunos casos, X6 = M o I En algunos casos, X7 = R o T En algunos casos, X8 = V o A En algunos casos, X9 = M o L
303	Variable ligera	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC[LCDR1]WYQQKPGQAPR**X10X11**IY[LCDR2]GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC[LCDR3]FGGGTKLEIK donde cada uno de X10 y X11 se selecciona independientemente de A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y o V En algunos casos, X10 = L o P En algunos casos, X11 = L o W
304	219 HC FR1, 212 HC FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
305	219 HC FR2	WVKQRPGQGLEWMG
306	219 HC FR3a	RVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCAR
307	219 HC FR3b	RVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYC
308	219 HC FR4, 212 HC FR4	WGQGTTVTVSS
309	219 LC FR1, 212 LC FR1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC
310	219 LC FR2, 212 LC FR2	WYQQKPGQAPRPLIY

311	219 LC FR3, 212 LC FR3	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
312	219 LC FR4, 212 LC FR4	FGGGTKLEIK
313	212 HC FR2	WVRQRPGQGLEWIG
314	212 HC FR3a	RATITTDTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCAR
315	212 HC FR3b	RATITTDTSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYC
316	IGHV1-46*02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCAR
317	IGKV3-20*01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSSP

Regiones variables anti-TL1A ejemplares

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un anticuerpo anti-TL1A que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 101 a 169; y una región variable de cadena ligera al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 201-220.

Se proporciona además en el presente documento una primera realización de un anticuerpo anti-TL1A que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera. Las realizaciones adicionales a mero título enunciativo incluyen: (Realización 2) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a

la SEQ ID NO: 101 o una secuencia que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 101. (Realización 3) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 102 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 102. (Realización 4) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 103 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 103. (Realización 5) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 104 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 104. (Realización 6) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 105 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 105. (Realización 7) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 106 o la región variable de cadena pesada que posee

aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 106. (Realización 8) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 107 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 107. (Realización 9) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 108 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 108. (Realización 10) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 109 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 109. (Realización 11) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 110 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 110. (Realización 12) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 111 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10

sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 111. (Realización 13) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 112 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 112. (Realización 14) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 113 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 113. (Realización 15) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 114 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 114. (Realización 16) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 115 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 115. (Realización 17) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 116 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en

comparación con la SEQ ID NO: 116. (Realización 18) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 117 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 117. (Realización 19) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 118 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 118. (Realización 20) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 119 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 119. (Realización 21) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 120 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 120. (Realización 22) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 121 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 121.

(Realización 23) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 122 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 122. (Realización 24) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 123 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 123. (Realización 25) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 124 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 124. (Realización 26) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 125 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 125. (Realización 27) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 126 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 126. (Realización 28) El anticuerpo anti-TL1A de la

realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 127 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 127. (Realización 29) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 128 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 128. (Realización 30) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 129 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 129. (Realización 31) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 130 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 130. (Realización 32) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 131 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 131. (Realización 33) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de

cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 132 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 132. (Realización 34) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 133 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 133. (Realización 35) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 134 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 134. (Realización 36) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 135 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 135. (Realización 37) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 136 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 136. (Realización 38) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos

aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 137 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 137. (Realización 39) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 138 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 138. (Realización 40) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 139 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 139. (Realización 41) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 140 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 140. (Realización 42) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 141 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 141. (Realización 43) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%,

84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 142 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 142. (Realización 44) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 143 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 143. (Realización 45) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 144 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 144. (Realización 46) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 145 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 145. (Realización 47) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 146 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 146. (Realización 48) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 147 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 147. (Realización 49) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 148 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 148. (Realización 50) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 149 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 149. (Realización 51) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 150 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 150. (Realización 52) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 151 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 151. (Realización 53) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o

100% idéntica a la SEQ ID NO: 152 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 152. (Realización 54) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 153 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 153. (Realización 55) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 154 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 154. (Realización 56) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 155 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 155. (Realización 57) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 156 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 156. (Realización 58) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 157 o la región

variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 157. (Realización 59) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 158 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 158. (Realización 60) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 159 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 159. (Realización 61) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 160 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 160. (Realización 62) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 161 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 161. (Realización 63) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 162 o la región variable de cadena pesada que posee

aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 162. (Realización 64) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 163 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 163. (Realización 65) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 164 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 164. (Realización 66) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 165 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 165. (Realización 67) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 166 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 166. (Realización 68) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 167 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10

sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 167. (Realización 69) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 168 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 168. (Realización 70) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 169 o la región variable de cadena pesada que posee aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 169.

(Realización 71) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 201. (Realización 72) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 202 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 202. (Realización 73) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 203 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10

sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 203. (Realización 74) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 204. (Realización 75) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 205. (Realización 76) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 206 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 206. (Realización 77) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 207 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 207. (Realización 78) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 208 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 208. (Realización 79) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 209 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 209. (Realización 80) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 210 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 210. (Realización 81) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 211 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 211. (Realización 82) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 212 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 212. (Realización 83) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 213 o la región variable de cadena

ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 213. (Realización 84) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 214 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 214. (Realización 85) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 215 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 215. (Realización 86) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 216 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 216. (Realización 87) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 217 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 217. (Realización 88) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 218 o la región

variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 218. (Realización 89) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 219 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 219. (Realización 90) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 70, donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 220 o la región variable de cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones o deleciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 220.

(Realización 91) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 101, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 92) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 102, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 93) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%,

83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 103, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 202. (Realización 94) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 104, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 95) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 105, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201.

(Realización 96) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 103, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 97) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 106, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%,

89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 98) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 107, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 202. (Realización 99) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 108, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 202. (Realización 100) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 109, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 202.

(Realización 101) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 108, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 102) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%,

82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 109, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 103) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 108, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 203. (Realización 104) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 108, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204. (Realización 105) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 107, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204.

(Realización 106) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 107, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%,

89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 202. (Realización 107) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 110, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204. (Realización 108) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 111, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 109) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 112, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 110) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 113, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204.

(Realización 111) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%,

84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 114, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 112) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 115, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 202. (Realización 113) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 116, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 114) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 117, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 115) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 118, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a

la SEQ ID NO: 204.

(Realización 116) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 114, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204. (Realización 117) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 102, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204. (Realización 118) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 104, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204. (Realización 119) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 119, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204. (Realización 120) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%,

97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 119, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201.

(Realización 121) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 101, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204. (Realización 122) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 105, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204. (Realización 123) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 120, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 204. (Realización 124) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 121, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a

la SEQ ID NO: 202. (Realización 125) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 122, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 202.

(Realización 126) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 122, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 207. (Realización 127) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 123, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 202. (Realización 128) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 124, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 202. (Realización 129) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 125, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 130) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 116, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205.

(Realización 131) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 117, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 132) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 126, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 133) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 127, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a

la SEQ ID NO: 205. (Realización 134) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 127, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 135) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 121, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201.

(Realización 136) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 122, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 137) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 122, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 138) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 122, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 206. (Realización 139) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 124, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 140) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 124, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201.

(Realización 141) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 128, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 142) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 128, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a

la SEQ ID NO: 206. (Realización 143) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 129, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 144) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 130, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 145) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 131, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205.

(Realización 146) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 132, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 147) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 133, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 148) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 134, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 149) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 135, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 205. (Realización 150) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 126, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 151) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 130, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 152) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, donde la

región variable de cadena pesada comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 132, y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 153) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, que comprende A500. (Realización 154) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, que comprende A501.

Regiones constantes anti-TL1A ejemplares

En algunas realizaciones, se pueden introducir una o más modificaciones de aminoácidos en la región del fragmento cristalizable (Fc) de un anticuerpo humano o humanizado, lo que genera de este modo una variante de la región Fc. Una región Fc puede comprender una región C-terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una región bisagra, dominio CH2, dominio CH3 o cualquier combinación de estos. Como se utiliza en el presente documento, una región Fc incluye regiones Fc de secuencia nativa y regiones Fc variantes. La variante de la región Fc puede comprender una secuencia de la región Fc humana (p. ej., una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana) que comprende una modificación de aminoácidos (p. ej., una sustitución, adición o deleción) en una o más posiciones de aminoácidos. En una realización ejemplar, la región Fc comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 320-367. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A comprende una región constante que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 319, 368-381.

En algunas realizaciones, los anticuerpos de esta divulgación poseen una función efectora reducida en comparación con una IgG humana. La función efectora se refiere a un evento biológico que resulta de la interacción de una región Fc de un anticuerpo con un receptor o ligando Fc. Las funciones efectoras no limitantes incluyen la unión de C1q, citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), unión del receptor Fc, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP),

secreción de citocinas, captación de antígenos mediada por complejos inmunitarios mediante células presentadoras de antígenos, regulación descendente de los receptores de la superficie celular (p. ej., receptor de células B) y activación de células B. En algunos casos, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) se refiere a una reacción mediada por células, en la que las células citotóxicas no específicas que expresan receptores Fc (p. ej., células citolíticas naturales, neutrófilos, macrófagos) reconocen el anticuerpo unido en una célula efectora, lo que posteriormente causa lisis de la célula efectora. En algunos casos, la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) se refiere a la lisis de células efectoras en presencia del complemento, donde la vía de acción del complemento se inicia mediante la unión de C1q al anticuerpo unido al objetivo.

Algunas regiones Fc carecen naturalmente de una función efectora y algunas regiones Fc pueden comprender mutaciones que reducen las funciones efectoras. Por ejemplo, IgG4 posee una baja actividad de la ADCC y CDC e IgG2 posee una baja actividad de la ADCC.

La divulgación proporciona anticuerpos que comprenden regiones Fc caracterizadas por exhibir la ADCC que se reduce en al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70% o más en comparación con un anticuerpo que comprende una región Fc no variante, es decir, un anticuerpo con la misma identidad de secuencia pero para la sustitución, o las sustituciones, que disminuyen la ADCC (tal como una IgG1 humana, SEQ ID NO: 320). La divulgación proporciona anticuerpos que comprenden regiones Fc caracterizadas por exhibir la CDC que se reduce en al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70% o más en comparación con un anticuerpo que comprende una región Fc no variante, es decir, un anticuerpo con la misma identidad de secuencia pero para la sustitución, o las sustituciones, que disminuyen la CDC (tal como una IgG1 humana, SEQ ID NO: 320). En determinadas realizaciones, los anticuerpos de esta divulgación tienen una función efectora reducida en comparación con la IgG1 humana. En determinadas realizaciones, los anticuerpos en el presente documento no tienen actividad de

ADCC detectable. En determinadas realizaciones, la disminución y/o el aplacamiento de la actividad de ADCC se puede atribuir a la presentación de los anticuerpos de afinidad reducida de la invención para ligandos y/o receptores de Fc. En determinadas realizaciones, los anticuerpos en el presente documento presentan actividades de CDC no detectables. En algunas realizaciones, la disminución y/o el aplacamiento de la actividad de CDC se puede atribuir a la presentación de los anticuerpos de afinidad reducida de la invención para ligandos y/o receptores de Fc. La medición de la función efectora se puede realizar conforme se describe en el Ejemplo 3.

En algunas realizaciones, los anticuerpos que comprenden regiones Fc descritas en el presente documento presentan afinidades disminuidas con C1q respecto de un anticuerpo no modificado (p. ej., IgG1 humana que posee la SEQ ID NO: 320). En algunas realizaciones, los anticuerpos en el presente documento presentan afinidades para el receptor de C1q que son al menos 2 veces o al menos 3 veces o al menos 5 veces o al menos 7 veces o al menos 10 veces o al menos 20 veces o al menos 30 veces o al menos 40 veces o al menos 50 veces o al menos 60 veces o al menos 70 veces o al menos 80 veces o al menos 90 veces o al menos 100 veces o al menos 200 veces inferiores que un anticuerpo no modificado. En algunas realizaciones, los anticuerpos en el presente documento presentan afinidades para C1q que son al menos un 90%, al menos un 80%, al menos un 70%, al menos un 60%, al menos un 50%, al menos un 40%, al menos un 30%, al menos un 20%, al menos un 10% o al menos un 5% inferiores que un anticuerpo no modificado.

En algunas realizaciones, los anticuerpos de esta divulgación son variantes que poseen algunas pero no todas las funciones efectoras, lo que los convierte en candidatos deseables para aplicaciones en las que la semivida del anticuerpo *in vivo* es importante, pero ciertas funciones efectoras (tal como el complemento y la ADCC) son innecesarias o perjudiciales.

Se pueden realizar ensayos de citotoxicidad *in vitro* y/o *in vivo* para confirmar la reducción/disminución de las actividades de la CDC y/o ADCC. Por ejemplo, pueden realizarse ensayos de unión al receptor Fc (FcR) para asegurar que el anticuerpo carece de unión de FcγR (y, en consecuencia, probablemente carece de actividad de la ADCC), pero

conserva la capacidad de unión de FcRn. La medición de la función efectora se puede realizar conforme se describe en el Ejemplo 3.

En algunas realizaciones, los anticuerpos se evalúan para determinar la unión a los receptores Fcγ y al complemento C1q mediante ELISA. En algunas realizaciones, se evalúa la capacidad de los anticuerpos para activar células inmunitarias humanas primarias *in vitro*, por ejemplo, mediante la evaluación de su capacidad para inducir la expresión de marcadores de activación. En algunas realizaciones, la evaluación de la actividad de la ADCC de un anticuerpo anti-TL1A comprende añadir el anticuerpo a las células efectoras en combinación con células efectoras inmunitarias, las cuales pueden ser activadas por los complejos de anticuerpos y antígenos, dando como resultado la citólisis de la célula efectora. La citólisis puede detectarse mediante la liberación de un marcador (p. ej., sustratos radiactivos, colorantes fluorescentes o proteínas intracelulares naturales) de las células lisadas. Las células efectoras útiles para tales ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células citolíticas naturales (NK). Se describen ejemplos específicos de ensayos de la ADCC *in vitro* en Wisecarver *et al.*, 1985 79:277-282; Bruggemann *et al.*, 1987, J Exp Med 166:1351-1361; Wilkinson *et al.*, 2001, J Immunol Methods 258:183-191; Patel *et al.*, 1995 J Immunol Methods 184:29-38. Alternativamente, o de manera adicional, la actividad de la ADCC del anticuerpo de interés puede evaluarse *in vivo*, p. ej., en un modelo animal tal como el descrito en Clynes *et al.*, 1998, PNAS USA 95:652-656.

En algunas realizaciones, se puede llevar a cabo una evaluación de la activación del complemento, un ensayo de CDC, conforme se describe en Gazzano-Santoro *et al*., 1996, J. Immunol. Methods, 202:163.

Los ejemplos no limitantes de mutaciones Fc en IgG1 que pueden reducir la ADCC y/o CDC incluyen sustituciones en una o más de las posiciones: 231, 232, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 264, 265, 267, 269, 270, 297, 299, 318, 320, 322, 325, 327, 328, 329, 330, y 331 en IgG1, donde el sistema de numeración de la región constante es el del índice de la EU según lo establecido por Kabat. En determinadas realizaciones, los anticuerpos de esta divulgación tienen una función efectora reducida en comparación con la IgG1 humana.

En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende una o más de las siguientes sustituciones según el sistema de numeración de Kabat. N297A, N297Q, N297D, D265A, S228P, L235A, L237A, L234A, E233P, L234V, deleción de C236, P238A, A327Q, P329A, P329G, L235E, P331S, L234F, 235G, 235Q, 235R, 235S, 236F, 236R, 237E, 237K, 237N, 237R, 238A, 238E, 238G, 238H, 238I, 238V, 238W, 238Y, 248A, 254D, 254E, 254G, 254H, 254I, 254N, 254P, 254Q, 254T, 254V, 255N, 256H, 256K, 256R, 256V, 264S, 265H, 265K, 265S, 265Y, 267G, 267H, 267I, 267K, 268K, 269N, 269Q, 270A, 270G, 270M, 270N, 271T, 272N, 279F, 279K, 279L, 292E, 292F, 292G, 292I, 293S, 301W, 304E, 311E, 311G, 311S, 316F, 327T, 328V, 329Y, 330R, 339E, 339L, 343I, 343V, 373A, 373G, 373S, 376E, 376W, 376Y, 380D, 382D, 382P, 385P, 424H, 424M, 424V, 434I, 438G, 439E, 439H, 439Q, 440A, 440D, 440E, 440F, 440M, 440T, 440V.

En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc seleccionada de las secuencias representativas divulgadas en la **Tabla 3**, **Tabla 13** y **Tabla 9B**. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende E233P, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG4 que comprende S228P y L235E. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende L235E, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A y L235A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235A y G237A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235A, P329G, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234F, L235E y P331S, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235E y G237A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235E, G237A y P331S, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo

comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S y P331S (IgG1σ), según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235A y P329A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende G236R y L328R, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende G237A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende F241A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende V264A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende D265A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende D265A y N297A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende D265A y N297G, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende D270A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende N297A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende N297G, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende N297D, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende N297Q, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende P329A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende P329G, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende P329R, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una

región Fc de IgG1 que comprende A330L, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende P331A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 que comprende P331S, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG2. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG4. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG4 que comprende S228P, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG4 que comprende S228P, F234A y L235A, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de subclase cruzada de IgG2-IgG4 (IgG2/G4). En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de subclase cruzada de IgG2-IgG3. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG2 que comprende H268Q, V309L, A330S y P331S, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG2 que comprende V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S y P331S, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc que comprende una glicosilación alta en manosa.

En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG4 que comprende una sustitución S228P, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG4 que comprende una sustitución A330S, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG4 que comprende una sustitución P331S, según el sistema de numeración de Kabat.

En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG2 que comprende una sustitución A330S, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG2 que comprende una sustitución P331S, según el sistema de numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG2 que comprende una sustitución 234A, según el sistema de

numeración de Kabat. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región Fc de IgG2 que comprende una sustitución 237A, según el sistema de numeración de Kabat.

En determinadas realizaciones, un anti-TL1A descrito en el presente documento comprende una región Fc conforme se muestra en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Mutaciones Fc ejemplares

Mutaciones	**Región constante (SEQ ID NO)**		
	K_DL	**R_EM**	**K_EM**
IgG1 de tipo natural	320	321	322
L235E	323	324	325
L234A, L235A	326	327	328
L234A, L235A, G237A	329	330	331
L234A, L235A, P329G	332	333	334
L234F, L235E, P331S	335	336	337
L234A, L235E, G237A	338	339	340
L234A, L235E, G237A, P331S	341	342	343
L234A, L235A, P329A	344	345	346
D265A	347	348	349
N297G	350	351	352
D265A, N297A	353	354	355
D265A, N297G	356	357	358
L235A, G237A	359	360	361
IgG4 de tipo natural	362		

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A descrito en el presente documento comprende una región Fc que comprende una secuencia de la **Tabla 9B**. En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A descrito en el presente documento comprende una región Fc que comprende una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 367 o una secuencia al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica

a una cualquiera de las SEQ ID NO: 320-367.

En algunas realizaciones, el anti-TL1A que se describe en el presente documento comprende una región constante de la cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 319 o una secuencia de al menos aproximadamente un 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 319.

Otro ejemplo a mero título enunciativo de realizaciones de anticuerpos anti-TL1A

Realizaciones de CDR

En un aspecto, se proporciona en el presente documento una primera realización de un anticuerpo anti-TL1A. Como se utiliza en el presente documento, un anticuerpo anti-TL1A incluye un fragmento de unión a antígeno anti-TL1A. Las realizaciones adicionales a mero título enunciativo incluyen: (Realización 2) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, que comprende una cadena pesada que comprende un HCDR1, un HCDR2 y un HCDR3 y una cadena ligera que comprende un LCDR1, un LCDR2 y un LCDR3. (Realización 3) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, que comprende un HCDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1. (Realización 4) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1 o de la realización 2, que comprende un HCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2. (Realización 5) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1 o de la realización 2, que comprende un HCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 3. (Realización 6) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1 o de la realización 2, que comprende un HCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 4. (Realización 7) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1 o de la realización 2, que comprende un HCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 5. (Realización 8) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, que comprende un HCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 6. (Realización 9) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, que comprende un HCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 7. (Realización 10) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, que comprende un HCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 8. (Realización 11) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, que comprende un HCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 9. (Realización 12) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, que comprende un LCDR1 que

comprende la SEQ ID NO: 10. (Realización 13) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, que comprende un LCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 11. (Realización 14) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, que comprende un LCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 12. (Realización 15) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, que comprende un LCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 13. (Realización 16) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, que comprende un LCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 14 o 15. (Realización 17) el anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, que comprende las CDR del anticuerpo A, B, C, D, E, F, G, H, I, A2, B2, C2, D2, E2, F2, G2, H2 o I2 (**Tabla 10**). (Realización 18) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende: (a) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos conforme se describe en la SEQ ID NO: 1; (b) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-5; y (c) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 6-9; y una región variable de cadena ligera que comprende lo siguiente: (d) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos conforme se describe en la SEQ ID NO: 10; (e) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos conforme se describe en la SEQ ID NO: 11; y (f) una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 12-15. (Realización 19) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 1, que comprende un HCDR1 según se establece en la SEQ ID NO: 1, una HCDR2 como se establece mediante la SEQ ID NO: 2, una HCDR3 como se establece mediante la SEQ ID NO: 6, una LCDR1 como se establece mediante la SEQ ID NO: 10, una LCDR2 como se establece mediante la SEQ ID NO: 11 y una LCDR3 como se establece mediante la SEQ ID NO: 12

Realizaciones de estructuras

(Realización 20) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, que comprende una estructura de la cadena pesada que comprende IGHV1-46*02. (Realización 21) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, que comprende una estructura de cadena pesada que comprende una variante de IGHV1-46*02 que

comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 sustituciones de aminoácido de la SEQ ID NO: 316. (Realización 22) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, que comprende una estructura de cadena pesada que comprende una variante de IGHV1-46*02 que comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 9 sustituciones de aminoácido de la SEQ ID NO: 316. (Realización 23) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, que comprende una estructura de cadena pesada que comprende una variante de IGHV1-46*02 que comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 sustituciones de aminoácido de la SEQ ID NO: 316 en la estructura. (Realización 24) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 21 a 23, donde la sustitución de la estructura de la cadena pesada comprende Q1E, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat. (Realización 25) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 21 a 24, donde la sustitución de la estructura de la cadena pesada comprende R45K, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat. (Realización 26) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 21 a 25, donde la sustitución de la estructura de la cadena pesada comprende A47R, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat. (Realización 27) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 21 a 26, donde la sustitución de la estructura de la cadena pesada comprende M55I, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat. (Realización 28) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 21 a 27, donde la sustitución de la estructura de la cadena pesada comprende V78A, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat. (Realización 29) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 21 a 28, donde la sustitución de la estructura de la cadena pesada comprende M80I, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat. (Realización 30) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 21 a 29, donde la sustitución de la estructura de la cadena pesada comprende R82T, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat. (Realización 31) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 21 a 30, donde la sustitución de la estructura de la cadena pesada comprende V89A, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat. (Realización 32) El anticuerpo anti-TL1A de una

cualquiera de las realizaciones 21 a 31, donde la sustitución de la estructura de la cadena pesada comprende M91L, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat.

(Realización 33) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, que comprende una estructura de la cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 301. (Realización 34) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 33, donde X1 es Q. (Realización 35) El anti-TL1A de la realización 33, donde X1 = E. (Realización 36) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 35, donde X2 = R. (Realización 37) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 35, donde X2 = K. (Realización 38) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 37, donde X3 = A. (Realización 39) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 37, donde X3 = R. (Realización 40) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 39, donde X4 = M. (Realización 41) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 39, donde X4 = I. (Realización 42) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 41, donde X5 = V. (Realización 43) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 41, donde X5 = A. (Realización 44) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 43, donde X6 = M. (Realización 45) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 43, donde X6 = I. (Realización 46) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 45, donde X7 = R. (Realización 47) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 45, donde X7 = T. (Realización 48) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 47, donde X8 = V. (Realización 49) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 47, donde X8 = A. (Realización 50) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 49, donde X9 = M. (Realización 51) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 33 a 49, donde X9 = L.

(Realización 52) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 51, que comprende una estructura de cadena ligera que comprende IGKV3-20*01. (Realización 53) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 51, que comprende una estructura de cadena ligera que comprende una variante de IGKV3-20*01 que comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 sustituciones de aminoácidos de la SEQ ID NO: 317. (Realización 54) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a

51, que comprende una estructura de cadena ligera que comprende una variante de IGKV3-20*01 que comprende aproximadamente 1 sustitución de aminoácido de la SEQ ID NO: 317. (Realización 55) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 51, que comprende una estructura de cadena ligera que comprende una variante de IGKV3-20*01 que comprende aproximadamente 2 sustituciones de aminoácidos de la SEQ ID NO: 317. (Realización 56) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 51, que comprende una estructura de cadena ligera que comprende una variante de IGKV3-20*01 que comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 sustituciones de aminoácidos de la SEQ ID NO: 317 en la estructura. (Realización 57) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 53 a 56, donde la sustitución de la estructura de la cadena ligera comprende Q1E, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat. (Realización 58) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 53 a 57, donde la sustitución de la estructura de la cadena ligera comprende R45K, conforme lo determina la numeración de Aho o Kabat.

(Realización 59) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 51, que comprende una cadena ligera que comprende una estructura de la cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 303. (Realización 60) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 59, donde X10 es L. (Realización 61) El anticuerpo anti-TL1A de la realización 59, donde X10 es P. (Realización 62) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 59 a 61, donde X11 es L. (Realización 63) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 59 a 61, donde X11 es W.

(Realización 64) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, que comprende una región estructural variable de cadena pesada que comprende una estructura IGHV1-46*02 humana modificada, y una región estructural variable de cadena ligera que comprende una estructura IGKV3-20 humana o una estructura IGKV3-20 humana modificada, donde la región estructural variable de cadena pesada y la región estructural variable de cadena ligera comprenden colectivamente al menos un modificación de aminoácidos en comparación con la estructura IGHV1-46*02 humana y la estructura IGKV3-20 humana.

(Realización 65) El anticuerpo de la realización 64, donde la al menos una modificación de aminoácidos constituye no más de aproximadamente 13, 12, 11, 10, 9 u 8 modificaciones de aminoácidos. (Realización 66) El anticuerpo de la realización 64 o la realización 65, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: una modificación en la posición de aminoácido 45 en la región variable de cadena pesada. (Realización 67) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 64 a 66, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden una modificación en la posición de aminoácido 47 en la región variable de cadena pesada. (Realización 68) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 64 a 67, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden una modificación en la posición de aminoácido 55 en la región variable de cadena pesada. (Realización 69) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 64 a 68, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden una modificación en la posición de aminoácido 78 en la región variable de cadena pesada. (Realización 70) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 64 a 69, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden una modificación en la posición de aminoácido 80 en la región variable de cadena pesada. (Realización 71) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 64 a 70, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden una modificación en la posición de aminoácido 82 en la región variable de cadena pesada. (Realización 72) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 64 a 71, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden una modificación en la posición de aminoácido 89 en la región variable de cadena pesada. (Realización 73) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 64 a 72, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden una modificación en la posición de aminoácido 91 en la región variable de cadena pesada, según la numeración de Aho o Kabat. (Realización 74) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 64 a 65, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden (a) R45K, (b) A47R, (c) M55I, (d) V78A, (e) M80I, (f) R82T, (g) V89A o (h) M91L en la región variable de cadena pesada, según la numeración de Aho o Kabat, o una combinación de dos o más modificaciones que se seleccionan entre (a) a (h). (Realización 75) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: A47R. (Realización 76)

El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: A47R, M55I, V78A, M80I, R82T, V89A y M91L; A47R, M80I y R82T; A47R, M80I, R82T, V89A y M91L; o A47R, M55I, V78A, M80I, V89A y M91L. (Realización 77) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: R45K y A47R. (Realización 78) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: R45K, A47R, V89A y M91L. (Realización 79) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: R45K y A47R y M80I. (Realización 80) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: R45K, A47R, M80I y M91L; R45K, A47R, V78A, M80I, V89A y M91L; R45K, A47R, M55I, V78A, M80I, R82T, V89A y M91L; R45K, A47R, M80I, V89A y M91L; R45K, A47R, M55I, M80I, R82T, V89A y M91L; R45K, A47R, M80I y V89A; R45K, A47R, M80I, R82T, V89A, M91L; o R45K, A47R, M55I, M80I, V89A y M91L. (Realización 81) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: R45K. (Realización 82) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: R45K y V78A. (Realización 83) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: V78A. (Realización 84) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: V78A y V89A; V78A y M80I; o V78A, M80I y R82T. (Realización 85) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: V89A. (Realización 86) El anticuerpo de la realización 74, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: M80I. (Realización 87) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 64 a 86, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden: (a) una modificación en la posición de aminoácido 54 en la región variable de cadena ligera y/o (b) una modificación en la posición de aminoácido 55 en la región variable de cadena ligera, según la numeración de Aho o Kabat. (Realización 88) El anticuerpo de la realización 87, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden L54P en la región variable de cadena ligera, según la numeración de Aho o Kabat. (Realización 89) El anticuerpo de la realización 87 u 88, donde las modificaciones de aminoácidos comprenden L55W en la región variable de cadena ligera, según la numeración de Aho o Kabat.

(Realización 90) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, que comprende una FR1 de la cadena pesada según lo establecido por la SEQ ID NO: 304. (Realización 91) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90, que comprende una FR2 de la cadena pesada según lo establecido por la SEQ ID NO: 305. (Realización 92) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90, que comprende una FR2 de la cadena pesada según lo establecido por la SEQ ID NO: 313. (Realización 93) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90 a 92, que comprende una FR3 de la cadena pesada según lo establecido por la SEQ ID NO: 306. (Realización 94) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90 a 92, que comprende una FR3 de la cadena pesada según lo establecido por la SEQ ID NO: 307. (Realización 95) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90 a 92, que comprende una FR3 de la cadena pesada según lo establecido por la SEQ ID NO: 314. (Realización 96) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90 a 92, que comprende una FR3 de la cadena pesada según lo establecido por la SEQ ID NO: 315. (Realización 97) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90 a 96, que comprende una FR4 de la cadena pesada según lo establecido por la SEQ ID NO: 308. (Realización 98) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90 a 97, que comprende una FR1 de la cadena ligera según lo establecido por la SEQ ID NO: 309. (Realización 99) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90 a 98, que comprende una FR2 de la cadena ligera según lo establecido por la SEQ ID NO: 310. (Realización 100) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90 a 99, que comprende una FR3 de la cadena ligera según lo establecido por la SEQ ID NO: 311. (Realización 101) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19 o 90 a 100, que comprende una FR4 de la cadena ligera según lo establecido por la SEQ ID NO: 312. (Realización 102) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, que comprende una HC FR1 según lo establecido por la SEQ ID NO: 304, una FR2 de HC según se establece en la SEQ ID NO: 305, una FR3 de HC según se establece en la SEQ ID NO: 307, una FR4 de HC según se establece en la SEQ ID NO: 308, una FR1 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 309, una FR2 de LC según se establece

en la SEQ ID NO: 310, una FR3 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 311, una FR4 de LC según se establece en la SEQ ID NO: 312.

Realizaciones de la región variable

(Realización 103) El anticuerpo de la realización 1, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 101 a 169, y un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 201-220. (Realización 104) El anticuerpo de la realización 103, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 96% idéntica a la SEQ ID NO: 104 y un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácido al menos un 97% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 105) El anticuerpo de la realización 103, que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 97% idéntica a la SEQ ID NO: 104. (Realización 106) El anticuerpo de la realización 103, que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 98% idéntica a la SEQ ID NO: 104. (Realización 107) El anticuerpo de la realización 103, que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la SEQ ID NO: 104. (Realización 108) El anticuerpo de la realización 103, que comprende la SEQ ID NO: 104. (Realización 109) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 103 a 108, que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 98% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 110) El anticuerpo de la realización 109, que comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 99% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 111) El anticuerpo de la realización 109, que comprende la SEQ ID NO: 201.

(Realización 112) El anticuerpo de la realización 103, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 97% idéntica a la SEQ ID NO: 104, y un dominio variable de cadena ligera que comprende

una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 97% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 113) El anticuerpo de la realización 112, donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 98% idéntica a la SEQ ID NO: 104. (Realización 114) El anticuerpo de la realización 112, donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 99% idéntica a la SEQ ID NO: 104. (Realización 115) El anticuerpo de la realización 112, donde el dominio variable de cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 104. (Realización 116) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 112 a 115, donde el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 98% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 117) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 112 a 116, donde el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 99% idéntica a la SEQ ID NO: 201. (Realización 118) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 112 a 117, donde el dominio variable de cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 201.

Realizaciones de la región Fc

(Realización 119) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 118, que comprende una región de fragmento cristalizable (Fc). (Realización 120) El anticuerpo de la realización 119, que comprende una función reducida de citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente (ADCC) en comparación con la IgG1 humana y/o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) reducida en comparación con la IgG1 humana. (Realización 121) El anticuerpo de la realización 120, donde la IgG1 humana comprende la SEQ ID NO: 320. (Realización 122) El anticuerpo de la realización 120 o la realización 121, donde la función ADCC de la región Fc que comprende ADCC reducida está al menos aproximadamente un 50% reducida en comparación con la IgG1 humana. (Realización 123) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 120 a 122, donde la función CDC de la región Fc que comprende ADCC reducida está al menos aproximadamente un 50% reducida en comparación con la IgG1 humana. (Realización 124) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 119 a 123, que comprende una región Fc de IgG1 humana

que comprende (a) 297A, 297Q, 297G o 297D, (b) 279F, 279K o 279L, (c) 228P, (d) 235A, 235E, 235G, 235Q, 235R o 235S, (e) 237A, 237E, 237K, 237N o 237R, (f) 234A, 234V o 234F, (g) 233P, (h) 328A, (i) 327Q o 327T, (j) 329A, 329G, 329Y o 329R (k) 331S, (l) 236F o 236R, (m) 238A, 238E, 238G, 238H, 238I, 238V, 238W o 238Y, (n) 248A, (o) 254D, 254E, 254G, 254H, 254I, 254N, 254P, 254Q, 254T o 254V, (p) 255N, (q) 256H, 256K, 256R o 256V, (r) 264S, (s) 265H, 265K, 265S, 265Y o 265A, (t) 267G, 267H, 267I o 267K, (u) 268K, (v) 269N o 269Q, (w) 270A, 270G, 270M o 270N, (x) 271T, (y) 272N, (z) 292E, 292F, 292G o 292I, (aa) 293S, (bb) 301W, (cc) 304E, (dd) 311E, 311G o 311S, (ee) 316F, (ff) 328V, (gg) 330R, (hh) 339E o 339L, (ii) 343I o 343V, (jj) 373A, 373G o 373S, (kk) 376E, 376W o 376Y, (ll) 380D, (mm) 382D o 382P, (nn) 385P, (oo) 424H, 424M o 424V, (pp) 434I, (qq) 438G, (rr) 439E, 439H o 439Q, (ss) 440A, 440D, 440E, 440F, 440M, 440T o 440V, (tt) E233P, (uu) L235E, (vv) L234A y L235A, (ww) L234A, L235A y G237A, (xx) L234A, L235A y P329G, (yy) L234F, L235E y P331S, (zz) L234A, L235E y G237A, (aaa), L234A, L235E, G237A y P331S (bbb) L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S y P331S (IgG1σ), (ccc) L234A, L235A y P329A, (ddd) G236R y L328R, (eee) G237A, (fff) F241A, (ggg) V264A, (hhh) D265A, (iii) D265A y N297A, (jjj) D265A y N297G, (kkk) D270A, (lll) A330L, (mmm) P331A o P331S o (nnn) cualquier combinación de (a) a (uu) según la numeración de Kabat. (Realización 125) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 119 a 123, que comprende (I) una región Fc de IgG4 humana o (II) una región Fc de IgG4 humana que comprende (a) S228P, (b) S228P y L235E o (c) S228P, F234A, y L235A, según la numeración de Kabat. (Realización 126) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 119 a 123, que comprende una región Fc de IgG2 humana; una región Fc de subclase cruzada de IgG2-IgG4; una región Fc de subclase cruzada de IgG2-IgG3; una IgG2 que comprende H268Q, V309L, A330S, P331S (IgG2m4), o una IgG2 que comprende V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S (IgG2□□□□(Realización 127) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 119 a 123, que comprende una IgG1 humana que comprende una o más sustituciones que se seleccionan del grupo que comprende 329A, 329G, 329Y, 331S, 236F, 236R, 238A, 238E, 238G, 238H, 238I, 238V, 238W, 238Y, 248A, 254D, 254E, 254G, 254H, 254I, 254N, 254P,

254Q, 254T, 254V, 264S, 265H, 265K, 265S, 265Y, 265A, 267G, 267H, 267I, 267K, 434I, 438G, 439E, 439H, 439Q, 440A, 440D, 440E, 440F, 440M, 440T y 440V, según la numeración de Kabat. (Realización 128) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 119 a 123, que comprende una región Fc de cadena pesada que comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 320-362. (Realización 129) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 119 a 123, que comprende una región Fc de cadena pesada que comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 368-380. (Realización 130) El anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 119 a 123, que comprende una región constante que comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 381.

Otras Características de los anticuerpos

(Realización 131) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 130, que comprende una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 319.

(Realización 132) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 131, que comprende al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de fracción monomérica según lo determinado mediante cromatografía de exclusión por tamaño. (Realización 133) El anticuerpo de la realización 132, donde la cromatografía de exclusión por tamaño comprende la inyección de un anticuerpo purificado en una columna de exclusión por tamaño, donde el anticuerpo es purificado por la proteína A. (Realización 134) El anticuerpo de la realización 132 o 133, donde el anticuerpo se purifica según se describe en el Ejemplo 2. (Realización 135) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 134, donde el anticuerpo se

expresa en las condiciones descritas en el Ejemplo 2. (Realización 136) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 135, donde la columna de cromatografía de exclusión por tamaño tiene un diámetro interno de 4,6 mm. (Realización 137) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 136, donde la columna de cromatografía de exclusión por tamaño tiene una longitud de 150 mm. (Realización 138) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 137, donde la columna de cromatografía de exclusión por tamaño tiene un tamaño de poro de 200 Å. (Realización 139) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 138, donde la columna de cromatografía de exclusión por tamaño tiene un tamaño de partícula of 1,7 micrómetros. (Realización 140) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 139, donde la columna de cromatografía de exclusión por tamaño es una columna ACQUITY UPLC BEH200 SEC. (Realización 141) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 140, donde el anticuerpo o el fragmento de unión a un antígeno se inyecta a un volumen total de 15 µL. (Realización 142) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 141, donde el anticuerpo se inyecta a una concentración de aproximadamente 0,1 µg/µL a aproximadamente 1,0 µg/µL. (Realización 143) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 142, donde la cromatografía de exclusión por tamaño se realiza en un instrumento Shimadzu UPLC. (Realización 144) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 143, donde la cromatografía de exclusión por tamaño se realiza a un caudal de 0,2 mL/min. (Realización 145) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 144, donde la cromatografía de exclusión por tamaño se realiza a una temperatura del horno de la columna de 30 °C. (Realización 146) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 145, donde el porcentaje de monómero se calcula mediante el software Shimadzu. (Realización 147) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 132 a 146, donde la cromatografía de exclusión por tamaño se realiza según se describe en el Ejemplo 2.

(Realización 148) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 147, donde el anti-TL1A se expresa a una concentración de al menos aproximadamente 2 µg/mL, entre aproximadamente 2 µg/mL y aproximadamente 60 µg/mL, entre aproximadamente

5 µg/mL y aproximadamente 60 µg/mL, entre aproximadamente 10 µg/mL y aproximadamente 60 µg/mL, al menos aproximadamente 5 µg/mL, al menos aproximadamente 10 µg/mL, al menos aproximadamente 15 µg/mL, al menos aproximadamente 20 µg/mL, entre aproximadamente 2 µg/mL y aproximadamente 50 µg/mL, entre aproximadamente 2 µg/mL y aproximadamente 40 µg/mL, entre aproximadamente 2 µg/mL y aproximadamente 30 µg/mL, entre aproximadamente 2 µg/mL y aproximadamente 20 µg/mL, entre aproximadamente 5 µg/mL y aproximadamente 50 µg/mL, entre aproximadamente 5 µg/mL y aproximadamente 40 µg/mL, entre aproximadamente 5 µg/mL y aproximadamente 30 µg/mL, entre aproximadamente 10 µg/mL y aproximadamente 50 µg/mL, entre aproximadamente 10 µg/mL y aproximadamente 40 µg/mL, o entre aproximadamente 10 µg/mL y aproximadamente 30 µg/mL, según lo determinado mediante un método divulgado en el presente documento. (Realización 149) El anticuerpo anti-TL1A de una cualquiera de las realizaciones 1 a 147, donde el valor de expresión es al menos aproximadamente 2 µg/mL, 3 µg/mL, 4 µg/mL, 5 µg/mL, 6 µg/mL, 7 µg/mL, 8 µg/mL, 9 µg/mL, 10 µg/mL, 11 µg/mL, 12 µg/mL, 13 µg/mL, 14 µg/mL, 15 µg/mL, 16 µg/mL, 17 µg/mL, 18 µg/mL, 19 µg/mL, 20 µg/mL, 21 µg/mL, 22 µg/mL, 23 µg/mL, 24 µg/mL, 25 µg/mL, 26 µg/mL, 27 µg/mL, 28 µg/mL, 29 µg/mL, 30 µg/mL, según lo determinado mediante el método divulgado en el presente documento. (Realización 150) El anticuerpo de la realización 148 o la realización 149, donde el anticuerpo se expresa en células 293-F FreeStyle. (Realización 151) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 148 a 150, donde el anticuerpo se expresa según se describe en el Ejemplo 2. (Realización 152) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 148 a 151, donde el valor de expresión del anticuerpo se cuantifica mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). (Realización 153) El anticuerpo de la realización 152, donde el ELISA comprende el recubrimiento de una superficie de un sustrato con un anticuerpo de captura que se une a un anticuerpo humano o humanizado, la aplicación del anticuerpo anti-TL1A al sustrato, y la aplicación al sustrato de un segundo anticuerpo que se une al anticuerpo humano o humanizado. (Realización 154) El anticuerpo de la realización 153, donde el anticuerpo de captura comprende un anticuerpo anti-κ. (Realización 155) El

anticuerpo de la realización 153 o la realización 154, donde el segundo anticuerpo comprende un anticuerpo anti-Fc. (Realización 156) El anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 152 a 155, donde el ELISA se realiza según se describe en el Ejemplo 2.

(Realización 157) Un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) en un sujeto que lo necesita, método que comprende la administración al sujeto de un anticuerpo o fragmento de unión a un antígeno descrito en una cualquiera de las realizaciones 1 a 156. (Realización 158) El método de la realización 157, donde la IBD comprende la enfermedad de Crohn. (Realización 159) El método de la realización 157, donde la IBD comprende la colitis ulcerosa.

(Realización 160) Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo de una cualquiera de las realizaciones 1 a 156. (Realización 161) Un vector que comprende el ácido nucleico de la realización 160. (Realización 162) Una célula que comprende el ácido nucleico de la realización 160. (Realización 163) Una célula que comprende el vector de la realización 161.

Propiedades del anticuerpo

Los anticuerpos anti-TL1A que se describen en el presente documento se unen a región específicas o epítopos del TL1A humano. En diversas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A indicado en el presente documento tiene una afinidad de unión al TL1A humano de menos de aproximadamente $1E^{-7}$ Kd, $1E^{-8}$ Kd, $1E^{-9}$ Kd o $1E^{-10}$ Kd. En ciertos casos, la afinidad de unión varía entre aproximadamente $1E^{-9}$ a aproximadamente $1E^{-10}$ Kd. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A indicado en el presente documento tiene una afinidad de unión al TL1A murino y/o al TL1A de rata de menos de aproximadamente $1E^{-7}$ Kd, $1E^{-8}$ Kd, $1E^{-9}$ Kd, $1E^{-10}$ Kd o $1E^{-11}$ Kd. Los métodos para determinar la afinidad de unión se ejemplifican en el presente documento, incluidos en el Ejemplo 2.

En diversas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A que se indica en el presente documento es un antagonista de un receptor TL1A, tal como, a mero título enunciativo, DR3 y TR6/DcR3. En determinadas realizaciones, el anticuerpo inhibe al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90% o aproximadamente

100% de una o más de las actividades del receptor TL1A unido. En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A inhibe la activación de TL1A según lo determinado por la liberación de interferón-γ en la sangre humana. En determinadas realizaciones, el anticuerpo inhibe la liberación de interferón-γ en la sangre humana a un IC_{50} de entre aproximadamente 1 nanomolar y aproximadamente 30 picomolar. En determinadas realizaciones, el anticuerpo inhibe la liberación de interferón-γ en la sangre humana a un IC_{50} de entre aproximadamente 500 picomolar y aproximadamente 30 picomolar. En determinadas realizaciones, el anticuerpo inhibe la liberación de interferón-γ en la sangre humana a un IC_{50} de entre aproximadamente 200 picomolar y aproximadamente 30 picomolar. En determinadas realizaciones, el anticuerpo inhibe la liberación de interferón-γ en la sangre humana a un IC_{50} menor o igual a aproximadamente 200 picomolar. En determinadas realizaciones, el anticuerpo inhibe la liberación de interferón-γ en la sangre humana a un IC_{50} menor o igual a aproximadamente 100 picomolar.

En diversas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A que se indica en el presente documento comprende al menos aproximadamente 80% de fracción monomérica tras su expresión y purificación según se describe en el Ejemplo 2 o en otras partes del presente documento. En diversas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A que se indica en el presente documento comprende al menos aproximadamente 85% de fracción monomérica tras su expresión y purificación según se describe en el Ejemplo 2 o en otras partes del presente documento. En diversas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A que se indica en el presente documento comprende al menos aproximadamente 90% de fracción monomérica tras su expresión y purificación según se describe en el Ejemplo 2 o en otras partes del presente documento. En diversas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A que se indica en el presente documento comprende al menos aproximadamente 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de fracción monomérica tras su expresión y purificación según se describe en el Ejemplo 2 o en otras partes del presente documento.

En diversas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A que se indica en el presente documento tiene al menos aproximadamente 2 µg/mL de expresión según lo determinado por el método

que se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A tiene al menos aproximadamente 2 µg/mL a aproximadamente 60 µg/mL de expresión según lo determinado por el método que se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A tiene al menos aproximadamente 5 µg/mL a aproximadamente 60 µg/mL de expresión según lo determinado por el método que se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A tiene al menos aproximadamente 10 µg/mL a aproximadamente 60 µg/mL de expresión según lo determinado por el método que se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A tiene al menos aproximadamente 5 µg/mL de expresión según lo determinado por el método que se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A tiene al menos aproximadamente 10 µg/mL de expresión según lo determinado por el método que se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A tiene al menos aproximadamente 15 µg/mL de expresión según lo determinado por el método que se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A tiene al menos aproximadamente 20 µg/mL de expresión según lo determinado por el método que se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A se expresa entre aproximadamente 2 µg/mL y aproximadamente 50 µg/mL, entre aproximadamente 2 µg/mL y aproximadamente 40 µg/mL, entre aproximadamente 2 µg/mL y aproximadamente 30 µg/mL de expresión, entre aproximadamente 2 µg/mL y aproximadamente 20 µg/mL, entre aproximadamente 5 µg/mL y aproximadamente 50 µg/mL, entre aproximadamente 5 µg/mL y aproximadamente 40 µg/mL, entre aproximadamente 5 µg/mL y aproximadamente 30 µg/mL, entre aproximadamente 10 µg/mL y aproximadamente 50 µg/mL, entre aproximadamente 10 µg/mL y aproximadamente 40 µg/mL, o entre aproximadamente 10 µg/mL y aproximadamente 30 µg/mL según lo determinado por el método que se divulga en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A tiene aproximadamente 2 µg/ml, 3 µg/ml, 4 µg/ml, 5 µg/ml, 6 µg/ml, 7 µg/ml, 8 µg/ml, 9 µg/ml, 10 µg/ml, 11 µg/ml, 12 µg/ml, 13 µg/ml, 14 µg/ml, 15 µg/ml, 16 µg/ml, 17 µg/ml, 18 µg/ml, 19 µg/ml, 20 µg/ml, 21 µg/ml, 22 µg/ml,

23 µg/ml, 24 µg/ml, 25 µg/ml, 26 µg/ml, 27 µg/ml, 28 µg/ml, 29 µg/ml, 30 µg/mL de expresión según lo determinado por el método que se divulga en el presente documento. Los métodos que se divulgan en el presente documento incluyen los descritos en el Ejemplo 2.

En diversas realizaciones, un anticuerpo anti-TL1A que se indica en el presente documento está humanizado y tiene menos de aproximadamente 20% de secuencia no humana en la región estructural de cada una de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera. Por ejemplo, el anticuerpo humanizado comprende menos de aproximadamente 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% de secuencia no humana en la región estructural de cada una de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera. Como otro ejemplo, el anticuerpo humanizado comprende aproximadamente o menos de aproximadamente 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 secuencias no humanas en la región estructural de cada una de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera. El dominio variable de cadena pesada humanizado puede comprender una estructura IGHV1-46*02 sin mutaciones o con menos de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 mutación no humana. El dominio variable de cadena ligera humanizado puede comprender una estructura IGKV3-20 sin mutaciones o con menos de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 mutación no humana.

Epítopo

Varias realizaciones dan a conocer un anticuerpo anti-TL1A que se une a la misma región de una proteína de TL1A o a una fracción de esta como un anticuerpo de referencia, tal como los anticuerpos anti-TL1A descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo de referencia comprende el anticuerpo A, B, C, D, E, F, G, H, A2, B2, C2, D2, E2, F2, G2 o H2 o una combinación de estos. En algunas realizaciones, en el presente documento se da a conocer un anticuerpo anti-TL1A que se une específicamente a la misma región del TL1A como un anticuerpo de referencia que comprende una secuencia de cadena pesada al menos aproximadamente un 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 104 y una cadena ligera que comprende una secuencia de al menos aproximadamente un 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la

SEQ ID NO: 201. En algunas realizaciones, en el presente documento se da a conocer un anticuerpo anti-TL1A que se une específicamente a la misma región del TL1A como un anticuerpo de referencia que comprende una secuencia de cadena pesada al menos aproximadamente un 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 107 y una cadena ligera que comprende una secuencia de al menos aproximadamente un 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la SEQ ID NO: 201.

Se dan a conocer los métodos a mero título enunciativo para determinar si un anticuerpo anti-TL1A (es decir, anticuerpo de prueba) se une a la misma región de una proteína de TL1A o una fracción de esta como un anticuerpo descrito en el presente documento. Una realización de ejemplo comprende un ensayo de competencia. Por ejemplo, el método comprende determinar si el anticuerpo de prueba puede competir con la unión entre el anticuerpo de referencia y la proteína TL1A o fracciones de esta o determinar si el anticuerpo de referencia puede competir con la unión entre el anticuerpo de prueba y la proteína TL1A o fracciones de esta. Los métodos de ejemplo incluyen el uso de resonancia de plasmón superficial para evaluar si un anticuerpo anti-TL1A puede competir con la unión entre TL1A y otro anticuerpo anti-TL1A. En algunos casos, la resonancia de plasmón superficial se utiliza en el ensayo de competencia. Los métodos a mero título enunciativo se describen en los ejemplos.

En determinadas realizaciones, se divulgan en el presente documento anticuerpos que compiten por la unión de TL1A con los anticuerpos que se describen en el presente documento. En determinadas realizaciones, se divulgan en el presente documento anticuerpos que unen un epítopo separado que se superpone con un epítopo de TL1A unido por un anticuerpo descrito en el presente documento. En determinadas realizaciones, se divulgan en el presente documento anticuerpos que unen el mismo epítopo de TL1A, se superponen con un epítopo de TL1A por uno o más residuos de aminoácidos o que compiten por la unión a un epítopo de TL1A con un anticuerpo o un fragmento de este que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104 y una región variable de cadena ligera que comprende el aminoácido de la SEQ ID NO: 201. En

determinadas realizaciones, se divulgan en el presente documento anticuerpos que unen el mismo epítopo de TL1A, se superponen con un epítopo de TL1A por uno o más residuos de aminoácidos o que compiten por la unión a un epítopo de TL1A con un anticuerpo o un fragmento de este que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107 y una región variable de cadena ligera que comprende el aminoácido de la SEQ ID NO: 201.

4.3 Ensayos

Un paradigma de cribado ilustrativo para la identificación de variantes de anticuerpos que se expresan bien en células de mamíferos y que preservan la actividad de unión de TL1A a la vez que minimiza la propensión del anticuerpo a aglomerarse comprende un proceso de cinco pasos. Este cribado se llevó a cabo según se detalla en los ejemplos. En breve, (1) se clonaron las variantes y se las expresó transitoriamente como Ig intacta en células 293 mediante transfecciones de pequeña escala (placas de cultivo de 6 pocillos, 3 mL), (2) el contenido de expresión del anticuerpo se evaluó en el líquido sobrenadante de cultivo 96-120 después de la transfección mediante un ELISA de cuantificación de anticuerpos, (3) la unión de las variantes de anticuerpos que se encontraban en el líquido sobrenadante al TL1A humano se evaluó mediante ELISA, (4) se purificó el anticuerpo en un solo paso mediante proteína A y (5) se analizó el material mediante un SEC analítico para evaluar el contenido de monómeros y aglomeraciones. Este enfoque posibilitó la identificación de variantes que se expresaban bien, que preservaban la unión a TL1A y que exhibían un alto contenido de monómero.

Además, se indican en el presente documento métodos para analizar la solubilidad del anticuerpo según el porcentaje de la fracción monomérica. Por ejemplo, según se describe en el Ejemplo 2.

Además, se indican en el presente documento ensayos para cuantificar la expresión del anticuerpo. Por ejemplo, según se describe en el Ejemplo 2.

Además, se indican en el presente documento ensayos para cuantificar la inmunogenia de un anticuerpo.

Se puede analizar la unión específica en los anticuerpos descritos en el presente documento

a través de cualquier método conocido en la técnica. Los inmunoensayos que pueden usarse incluyen, a mero título enunciativo, sistemas de ensayo competitivos y no competitivos que utilizan técnicas tales como análisis Biacore, análisis FACS, inmunofluorescencia, inmunocitoquímica, inmunotransferencias, radioinmunoensayos, ELISA, inmunoensayos de tipo “sándwich”, ensayos de inmunoprecipitación, reacciones de precipitación, ensayos con precipitina mediante difusión en gel, ensayos de inmunodifusión, ensayos de aglutinación, ensayos de fijación de complementos, ensayos inmunorradiométricos, inmunoensayos fluorescentes e inmunoensayos con proteína A. Tales ensayos se indican en, p. ej., Ausubel et al., eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York.

4.4 Métodos de generación de anticuerpos

En diversas realizaciones, los anticuerpos monoclonales se preparan utilizando métodos conocidos en la técnica, tales como, a mero título enunciativo, el método del hibridoma, donde un animal hospedador inmunizado para desencadenar la producción de linfocitos que se unirán específicamente al antígeno inmunizante (Kohler y Milstein [1975] Nature 256:495). Los hibridomas producen anticuerpos monoclonales que se dirigen específicamente contra un antígeno seleccionado. Los anticuerpos monoclonales se purifican del medio de cultivo o líquido ascítico mediante técnicas conocidas en la materia, ya sea que se propaguen *in vitro* o *in vivo*.

En algunas realizaciones, los anticuerpos monoclonales se preparan utilizando métodos de DNA recombinante. Los polinucleótidos que codifican un anticuerpo monoclonal se aíslan de las células B o células de hibridoma maduras. Los polinucleótidos aislados que codifican las cadenas ligeras y pesadas luego se clonan en vectores de expresión adecuados, los que al transfectarse a las células hospedadoras (p. ej., células de *E. coli*, células de COS de simio, células ováricas de hámster chino [CHO] o células de mieloma) generan anticuerpos monoclonales. Los polinucleótidos que codifican un anticuerpo monoclonal pueden modificarse adicionalmente en una cantidad de maneras diferentes utilizando tecnología de DNA recombinante para generar anticuerpos alternativos.

En diversas realizaciones, puede generarse un anticuerpo quimérico, una molécula en la que diferentes porciones provienen de diferentes especies animales, tales como los que tienen una región variable proveniente de un anticuerpo monoclonal murino y una región constante de inmunoglobulina humana (p. ej., anticuerpos humanizados).

En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-TL1A es un anticuerpo humanizado para reducir la antigenicidad y las respuestas a HAMA (anticuerpos humanos antimurinos) cuando se administra a un sujeto humano. Los anticuerpos humanizados se pueden producir usando diversas técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, un anticuerpo se humaniza (1) determinando el nucleótido y la secuencia de aminoácidos prevista de los dominios variables ligera y pesada del anticuerpo de partida, (2) diseñando el anticuerpo humanizado, p. ej., decidiendo qué región estructural del anticuerpo utilizar durante el proceso de humanización, (3) técnicas o metodologías de humanización reales y (4) la transfección y expresión del anticuerpo humanizado. En diversas realizaciones, un anticuerpo humanizado puede optimizarse aún más para disminuir su potencial inmunogenia, a la vez que se mantiene su actividad funcional, para un tratamiento en seres humanos.

Los anticuerpos humanizados también pueden prepararse en ratones transgénicos que contienen locus inmunoglobulina humanos que son capaces, tras su inmunización, de producir el repertorio completo de anticuerpos humanos en ausencia de una producción endógena de inmunoglobulina. Un anticuerpo humanizado también puede obtenerse mediante un enfoque de ingeniería genética que facilite la producción de anticuerpos policlonales seudohumanos con afinidad madurada en animales grandes.

Puede crearse un anticuerpo totalmente humanizado diseñando, en primer lugar, una secuencia de aminoácidos de región variable que contenga CDR no humanas, p. ej., CDR de origen roedor, incrustadas en secuencias estructurales de origen humano. Las CDR no humanas proporcionan la especificidad deseada. Por consiguiente, en ciertos casos, estos residuos se incluyen en el diseño de la región variable remodelada, básicamente sin cambios. En ciertos casos, las modificaciones deberían restringirse, por lo tanto, a un mínimo y ser vigiladas cuidadosamente para detectar cambios en la especificidad y la afinidad del

anticuerpo. Por otra parte, los residuos estructurales en teoría pueden provenir de cualquier región variable humana. Debería seleccionarse una secuencia estructural humana que sea apta en igual medida para crear una región variable remodelada y para retener la afinidad del anticuerpo con el objeto de crear un anticuerpo remodelado que exhiba una afinidad aceptable o incluso mejorada. La estructura humana puede provenir de una línea germinal o de secuencias no germinales (p. ej., secuencias mutadas o con afinidad madurada). Pueden usarse técnicas de ingeniería genética bien conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, a mero título enunciativo, la expresión en bacteriófagos de bibliotecas de anticuerpos humanos, ratones transgénicos, hibridoma humano-humano, hibridoma híbrido, inmortalización y clonación de células B, tecnología RT-PCR o HuRAb monocelular, para generar un anticuerpo humanizado con una secuencia de DNA híbrida que contenga una estructura humana y una CDR no humana.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A es un anticuerpo humano. Los anticuerpos humanos pueden prepararse directamente utilizando diversas técnicas conocidas en la materia. Pueden generarse linfocitos B humanos inmortalizados *in vitro* o aislados a partir de un individuo inmunizado que produzca un anticuerpo dirigido contra un antígeno objetivo.

Pueden producirse anticuerpos humanos, quiméricos y humanizados mediante expresión recombinante. Los constructos recombinantes de polinucleótidos por lo general incluyen una secuencia de control de la expresión unida operativamente a las secuencias de codificación de las cadenas de anticuerpos, incluidas regiones promotoras naturalmente asociadas o heterólogas. En determinadas realizaciones, puede ser conveniente generar variantes de secuencias de aminoácidos de estos anticuerpos humanizados, en particular donde estas mejoran la afinidad de unión u otras propiedades biológicas del anticuerpo.

En determinadas realizaciones, se usa un fragmento de anticuerpo para tratar y/o mejorar una IBD. Se conocen diversas técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpos. Por lo general, estos fragmentos provienen de la digestión proteolítica de anticuerpos intactos (por ejemplo, Morimoto et al., 1993, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117;

Brennan et al., 1985, Science, 229:81). Los fragmentos Fab, Fv y scFv de anticuerpos pueden expresarse y segregarse a partir de E. coli u otras células hospedadoras, lo que permite así la producción de grandes cantidades de estos fragmentos. Otras técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpos serán evidentes para el profesional experimentado.

Según la presente divulgación, pueden adaptarse técnicas para la producción de anticuerpos monocatenarios específicos para TL1A. Además, pueden adaptarse métodos para la construcción de bibliotecas de expresión de Fab que permitan la identificación rápida y eficaz de fragmentos Fab monoclonales con la especificidad deseada para TL1A, o derivados, fragmentos, análogos u homólogos de estos. Pueden producirse fragmentos de anticuerpos mediante técnicas de la materia, incluidas, a mero título enunciativo, las siguientes: (a) un fragmento F(ab')2 producido mediante la digestión en pepsina de una molécula de anticuerpo, (b) un fragmento Fab generado mediante reducción de los puentes disulfuro de un fragmento F(ab')2, (c) un fragmento Fab generado mediante el tratamiento de la molécula de anticuerpo con papaína y un agente reductor, y (d) fragmentos Fv.

También se indican en el presente documento anticuerpos modificados que comprenden cualquier tipo de región variable que permita la asociación del anticuerpo con TL1A. Los expertos en la técnica apreciarán que los anticuerpos modificados pueden comprender anticuerpos (p. ej., anticuerpos de extensión completa o fragmentos inmunorreactivos de estos) en los que se ha borrado o alterado de algún otro modo al menos una fracción de uno o más de los dominios de región constante para proporcionar características bioquímicas deseadas, tales como la disminución de TL1A. En determinadas realizaciones, las regiones variables en las cadenas ligeras y pesadas están alteradas por, al menos, el reemplazo parcial de una o más CDR y, de ser necesario, el reemplazo parcial y la modificación de secuencias de la región estructural. En algunas realizaciones las CDR reemplazadas puede provenir de un anticuerpo de la misma clase, subclase, de un anticuerpo de una clase diferente, por ejemplo, de un anticuerpo proveniente de una especie diferente y/o una combinación de estos. En algunas realizaciones, la región constante de los anticuerpos modificados comprenderá una región constante humana. Las modificaciones a la región constante compatibles con la

presente divulgación comprenden incorporaciones, deleciones o sustituciones de uno o más aminoácidos en uno o más dominios.

En diversas realizaciones, la expresión de un anticuerpo o fragmento de unión a un antígeno de este según se describe en el presente documento puede producirse en células eucarióticas o procarióticas. Los hospedadores adecuados incluyen hospedadores bacterianos o eucarióticos, incluidas células de levaduras, insectos, hongos, aves y mamíferos, ya sea *in vivo* o *in situ*, o células hospedadoras provenientes de mamíferos, insectos, aves o levaduras. La célula o el tejido de mamíferos puede provenir de un ser humano, primate, hámster, conejo, roedor, vaca, cerdo, oveja, caballo, cabra, perro o gato, pero se pueden usar células de cualquier otro mamífero. En otras realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de unión a un antígeno de este según se describe en el presente documento puede transfectarse al hospedador.

En algunas realizaciones, los vectores de expresión se transfectan en la línea celular receptora para la producción de los anticuerpos humanos compuestos, humanizados o quiméricos que se describen en el presente documento. En diversas realizaciones, las células de mamíferos pueden ser útiles como hospedadores para la producción de proteínas de anticuerpos, lo que puede incluir, a mero título enunciativo, células de origen fibroblástico, tales como Vero (ATCC CRL 81) o células CHO-K1 (ATCC CRL 61), células HeLa y células L. Los ejemplos de células eucarióticas que pueden usarse para expresar polipéptidos incluyen, a mero título enunciativo, células COS, incluidas células COS 7; células 293, incluidas células 293-6E; células CHO, incluidas células CHO— S y DG44; células PER.C6™ (Crucell) y células NSO. En algunas realizaciones, se selecciona una célula hospedadora eucariota particular según su capacidad para realizar modificaciones postraduccionales deseadas en las cadenas pesadas y/o cadenas ligeras.

Se ha desarrollado en la técnica un número de líneas celulares hospedadoras aptas, capaces de segregar proteínas heterólogas intactas, las que incluyen, a mero título enunciativo, líneas celulares CHO, diversas líneas celulares COS, células HeLa, células L y líneas celulares de mieloma múltiple.

Un vector de expresión que transporta un constructo de un anticuerpo humano quimérico, humanizado o compuesto, un anticuerpo o un fragmento de unión a un antígeno de estos según se describe en el presente documento puede introducirse en una célula hospedadora apropiada mediante cualquiera de uno o más de una serie de medios adecuados, que según el tipo de hospedador celular incluyen, a mero título enunciativo, transformación, transfección, lipofección, conjugación, electroporación, microinyección directa y bombardeo de microproyectiles, como conoce cualquier persona con experiencia en la técnica. Los vectores de expresión para estas células pueden incluir secuencias de control de expresión, tales como sitios de origen de replicación, un promotor, un potenciador, y sitios de procesamiento de información necesarios, tales como sitios de unión ribosómica, sitios de empalme de RNA, sitios de poliadenilación y secuencias terminadoras de la transcripción.

En diversas realizaciones, también se pueden utilizar levaduras como hospedadoras para la producción de las moléculas de anticuerpos o péptidos descritos en el presente documento. En diversas otras realizaciones, las cepas bacterianas también pueden utilizarse como hospedadoras para la producción de las moléculas de anticuerpos o péptidos descritos en el presente documento. Los ejemplos de cepas bacterianas incluyen, a mero título enunciativo, *E. coli*, especies de *Bacillus*, enterobacterias y diversas especies de *Pseudomonas*.

En algunas realizaciones, uno o más anticuerpos o fragmentos de unión a un antígeno de estos según se describe en el presente documento pueden producirse *in vivo* en un animal que ha sido modificado (transgénico) o transfectado con una o más moléculas de ácido nucleico que codifican los polipéptidos, según cualquier método adecuado. Para la producción de animales transgénicos, pueden microinyectarse transgenes en ovocitos fertilizados o pueden incorporarse en el genoma de embriocitoblastos y los núcleos de tales células transferidas a los ovocitos desnucleados. Una vez expresados, los anticuerpos pueden purificarse según procedimientos estándar de la técnica, incluidos purificación por HPLC, cromatografía en columna, electroforesis en gel y similares (véase en general, Scopes, Protein Purification [Springer-Verlag, NY, 1982]).

Una vez expresados en el hospedador, los anticuerpos enteros, los fragmentos de anticuerpos

(p. ej., cadenas individuales ligeras y pesadas) u otras formas inmunoglobulínicas de la presente divulgación pueden recuperarse y purificarse mediante técnicas conocidas, p. ej., cromatografía por inmunoabsorción o inmunoafinidad, métodos cromatográficos tales como HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) precipitación con sulfato de amonio, electroforesis en gel o cualquier combinación de estos. Véase en general, Scopes, PROTEIN PURIF. (Springer- Verlag, NY, 1982). Las inmunoglobulinas sustancialmente puras de al menos aproximadamente un 90% a 95% de homogeneidad son beneficiosas, como también las que tienen un 98% a 99% o más de homogeneidad, en particular para usos farmacéuticos. Una vez purificado, parcialmente o a homogeneidad como se desee, un anticuerpo humano humanizado o compuesto puede usarse terapéuticamente o en el desarrollo y ejecución de procedimientos de ensayo, tinciones inmunofluorescentes, etc. Véase en general Vols. I & II Immunol. Meth. (Lefkovits & Pernis, eds., Acad. Press, NY, 1979 and 1981).

Diversas realizaciones proporcionan un constructo genético que comprende un ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti-TL1A o un fragmento que se indica en el presente documento. Los constructos genéticos del anticuerpo pueden estar en la forma de casetes de expresión, lo que puede ser adecuado para le expresión del anticuerpo anti-TL1A o fragmento codificados. El constructo genético puede introducirse en una célula hospedadora con o sin su incorporación en un vector. Por ejemplo, el constructo genético puede incorporarse dentro de un liposoma o una partícula vírica. Como alternativa, una molécula de ácido nucleico purificada puede insertarse directamente en una célula hospedadora a través de métodos conocidos en la técnica. El constructo genético puede introducirse directamente en las células de un sujeto hospedador mediante transfección, infección, electroporación, fusión celular, fusión de protoplastos, microinyección o bombardeo balístico.

Diversas realizaciones proporcionan un vector recombinante que comprende el constructo genético de un anticuerpo que se indica en el presente documento. El vector recombinante puede ser un plásmido, un cósmido o un bacteriófago. Los vectores recombinantes pueden incluir otros elementos funcionales, por ejemplo, un promotor adecuado para iniciar la expresión génica.

Diversas realizaciones proporcionan una célula hospedadora que comprende un constructo genético y/o un vector recombinante que se describe en el presente documento.

Diversos sistemas hospedadores también se emplean beneficiosamente para expresar una proteína recombinante. Los ejemplos de líneas celulares hospedadoras adecuadas de mamíferos incluyen las líneas COS-7 de células renales de mono y otras líneas celulares capaces de expresar un vector apropiado, incluidas, por ejemplo, células L, C127, 3T3, líneas celulares de ovario de hámster chino (CHO), HeLa y BHK. Los vectores de expresión de mamíferos pueden comprender elementos no transcriptos, tales como origen de replicación, un promotor y potenciador adecuado unido al gen que se debe expresar, y otras secuencias no transcriptas flanqueantes secuencia arriba o abajo, y secuencias no traducidas secuencia arriba o abajo, tales como los sitios de unión ribosómica necesarios, un sitio de poliadenilación, sitios de empalme, donantes y aceptores, y secuencias terminadoras de la transcripción.

Las proteínas producidas por un hospedador transformado pueden purificarse según cualquier método adecuado. Tales métodos estándar incluyen cromatografía (p. ej., intercambio iónico, cromatografía en columna por afinidad y tamaño), centrifugación, solubilidad diferencial o mediante cualquier otra técnica estándar para la purificación de proteínas. Los marcadores de afinidad tales como hexahistidina (SEQ ID NO: 391), dominio de unión de maltosa, secuencia de cubierta vírica de la gripe y glutatión-S-transferasa pueden acoplarse a la proteína para permitir su fácil purificación gracias al pasaje por una columna de afinidad apropiada. También es posible caracterizar físicamente proteínas aisladas mediante técnicas como la proteólisis, la resonancia magnética nuclear y la cristalografía con rayos X. La proteína recombinante producida en un cultivo bacteriano puede aislarse.

Un experto reconocerá que las sustituciones, deleciones o incorporaciones individuales a una secuencia de proteínas, polipéptidos, péptidos o ácidos nucleicos que alteran un único aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos en la secuencia codificada constituye una “variante conservadoramente modificada” donde la alteración da como resultado la sustitución de un aminoácido con un aminoácido químicamente similar y retiene la capacidad de unión específica al antígeno objetivo. Tales variantes conservadoramente modificadas se

suman y no excluyen a las variantes polimórficas, homólogos interespecie y alelos concordantes con la divulgación.

Un aminoácido determinado puede ser reemplazado por un residuo que tiene características fisioquímicas similares, p. ej., sustituir un residuo alifático por otro (tal como He, Val, Leu o Ala por otro), o la sustitución de un residuo polar por otro (tal como entre Lys y Arg, Glu y Asp o Gln y Asn). Otras tales sustituciones conservadoras, p. ej., sustituciones de regiones completas que tienen similares características de hidrofobia, son bien conocidos. Los polipéptidos que comprenden sustituciones conservadoras de aminoácidos pueden someterse a prueba en uno cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento para confirmar la retención de una actividad deseada, p. ej., la actividad de unión al antígeno, y de la especificidad de un polipéptido nativo o de referencia.

Sustituciones conservadoras en particular incluyen, por ejemplo; Ala por Gly o por Ser; Arg por Lys; Asn por Gin o por His; Asp por Glu; Cys por Ser; Gin por Asn; Glu por Asp; Gly por Ala o por Pro; His por Asn o por Gin; lie por Leu o por Val; Leu por lie o por Val; Lys por Arg, por Gin o por Glu; Met por Leu, por Tyr o por lie; Phe por Met, por Leu o por Tyr; Ser por Thr; Thr por Ser; Trp por Tyr; Tyr por Trp y/o Phe por Val, por lie o por Leu.

En algunas realizaciones, el anticuerpo y/o el fragmento de unión a un antígeno de este que se describen en el presente documento pueden ser una variante de una secuencia descrita en el presente documento, p. ej., una variante de una sustitución conservadora del polipéptido de un anticuerpo. En algunas realizaciones, la variante es una variante modificada conservadoramente. Una variante puede hacer referencia a un polipéptido sustancialmente homólogo a un polipéptido nativo o de referencia, peo que tiene una secuencia de aminoácidos distinta de la del polipéptido nativo o de referencia debido a una o a una pluralidad de deleciones, inserciones o sustituciones. Las secuencias de DNA que codifican variantes de polipéptidos abarcan secuencias que comprenden una o más incorporaciones, deleciones o sustituciones de nucleótidos en comparación con una secuencia de DNA nativa o de referencia, pero que codifican una variante de proteína o un fragmento de esta que retiene la actividad, p. ej., la actividad de unión específica al antígeno para el polipéptido

objetivo relevante.

Las alteraciones a la secuencia de aminoácidos nativa pueden lograrse mediante cualquier número de técnicas conocidas para un experto en la materia. Pueden introducirse mutaciones en locus particulares o mediante procedimientos de mutagénesis específica por sitio y dirigida por oligonucleótidos. Las técnicas para realizar tales alteraciones están muy bien establecidas e incluyen, por ejemplo, las divulgadas por Walder et al. (Gene 42: 133, 1986); Bauer et al. (Gene 37:73, 1985); Craik (BioTechniques, January 1985, 12-19); Smith et al. (Genetic Engineering: Principles and Methods, Plenum Press, 1981).

Las moléculas de ácido nucleico que codifican variantes de secuencias de aminoácidos de anticuerpos se preparan mediante uno o más de una serie de métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, a mero título enunciativo, preparación por mutagénesis mediada por oligonucleótidos (o dirigida a un sitio), mutagénesis por PCR y mutagénesis por inserción de un casete de una versión de variante o no variante del anticuerpo preparada anteriormente. Una secuencia de ácidos nucleicos que codifica al menos un anticuerpo, porción o polipéptido, según se describe en el presente documento, puede recombinarse con el DNA del vector de conformidad con las técnicas convencionales, incluidas, a mero título enunciativo, terminales de extremo romo o de extremo protuberante para ligación y digestión con enzimas de restricción. Las técnicas para tales manipulaciones se divulgan en, p. ej., Maniatis et al., Molecular Cloning, Lab. Manual (Cold Spring Harbor Lab. Press, NY, 1982 and 1989), y pueden usarse para construir secuencias de ácidos nucleicos que codifican una molécula de un anticuerpo monoclonal o una región de unión a aun antígeno.

En algunas realizaciones, un ácido nucleico que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión a un antígeno de este según se describe en el presente documento está comprendido por un vector. En algunos de los aspectos que se describen en el presente documento, una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión a un antígeno de este según se describe en el presente documento, o cualquier módulo de este, está unido operativamente a un vector. El término “vector”, como se usa en el presente documento, hace referencia a un constructo de ácido nucleico diseñado para su suministro a

una célula hospedadora o para transferencia entre diferentes células hospedadoras. Como se usa en el presente documento, un vector puede ser vírico o no vírico. El término “vector” abarca cualquier elemento genético que sea capaz de replicarse cuando se asocia con los elementos de control adecuados y que puede transferir secuencias de genes a las células. Un vector puede incluir, a mero título enunciativo, un vector de clonación, un vector de expresión, un plásmido, un bacteriófago, un transposón, un cósmido, un cromosoma, un virus, un virión, etc.

Como se usa en el presente documento, el término “vector de expresión” hace referencia a un vector que dirige la expresión de un RNA o un polipéptido a partir de secuencias unidas a secuencias reguladoras transcripcionales en el vector. El término “expresión” hace referencia a los procesos celulares involucrados en la producción de RNA y proteínas y, según corresponda, la secreción de proteínas, incluidos cuando corresponda, a mero título enunciativo, por ejemplo, la transcripción, el procesamiento de transcriptos, la traducción y el plegamiento, modificación y procesamiento de proteínas. Los “productos de expresión” incluyen RNA transcripto desde un gen y polipéptidos obtenidos por traducción de un mRNA transcripto desde un gen. El término “gen” implica la secuencia de ácidos nucleicos que se transcribe (DNA) al RNA *in vitro* o *in vivo* cuando se une operativamente a secuencias reguladoras adecuadas. El gen puede incluir o no regiones que preceden y siguen a la región de codificación, p. ej., secuencias no traducidas 5’ (5’ UTR) o secuencias “líder” y 3’ UTR o secuencias “remolque”, así como secuencias intercaladas (intrones) entre segmentos de codificación individuales (exones).

Como se usa en el presente documento, el término “vector vírico” se refiere a un constructo vectorial de ácido nucleico que incluye al menos un elemento de origen viral y tiene la capacidad de empaquetarse en una partícula de vector vírico. El vector vírico puede contener el ácido nucleico que codifica un anticuerpo o porción de unión a un antígeno de este según se describe en el presente documento, en lugar de genes víricos no esenciales. El vector y/o la partícula se pueden utilizar con el fin de transferir cualquier ácido nucleico a las células, *in vitro* o *in vivo*. En la técnica se conocen numerosas formas de vectores víricos.

Por “vector recombinante” se entiende que el vector incluye una secuencia de ácidos nucleicos heteróloga o “transgénica” que es capaz de expresarse *in vivo*.

4.5 Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, los anticuerpos anti-TL1A que se indican en el presente documento están formulados como composiciones farmacéuticas que son útiles en una o más de una serie de aplicaciones que incluyen, a mero título enunciativo, métodos de tratamiento, tales como el tratamiento de una IBD. Los métodos de uso pueden ser métodos *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En determinadas realizaciones, la enfermedad tratada con un anticuerpo anti-TL1A es IBD, CD, UC y/o MR-UC.

En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para su suministro por medio de cualquier vía de administración. “Vía de administración” incluye cualquier vía de administración conocida en la técnica, incluidas, a mero título enunciativo, las vías de administración intravenosa, subcutánea, parenteral, transdérmica, transmucosa, oral, nasal o por aerosol. En realizaciones de ejemplo, la vía de administración es subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener cualquier transportador farmacéuticamente aceptable. “Transportador farmacéuticamente aceptable” hace referencia a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable involucrado en el transporte de un compuesto de interés desde un tejido, órgano o parte del organismo a otro tejido, órgano o parte del organismo. Por ejemplo, el transportador puede ser un material de relleno, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación líquido o sólido, o una combinación de estos. Cada componente del transportador debe ser “farmacéuticamente aceptable” en cuanto debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación. También debe ser apto para su uso en contacto con cualquier tejido u órgano con el que pueda entrar en contacto, lo que implica que no supone un riesgo de toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenia o cualquier otra complicación que supere en exceso sus beneficios terapéuticos.

En diversas realizaciones, se indican composiciones farmacéuticas que incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un

anticuerpo anti-TL1A. “Excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que sea útil en la preparación de una composición farmacéutica que sea, por lo general, segura, no tóxica y conveniente; esto incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario y también para uso farmacéutico en humanos. El principio activo puede mezclarse con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con él, en cantidades aptas para su uso en los métodos terapéuticos que se describen en el presente documento. Tales excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semisólidos o, en el caso de una composición en aerosol, gaseosos. Pueden seleccionarse excipientes adecuados para diferentes vías de administración (p. ej., subcutánea, intravenosa, oral). Los ejemplos no limitantes incluyen, por ejemplo, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, agua, solución salina, dextrosa, propilenglicol, glicerol, etanol, manitol, polisorbato o similares y combinaciones de estos. Además, si se desea, la composición puede contener sustancias auxiliares, tales como humectantes o emulsionantes, amortiguadores del pH y similares que aumentan o mantienen la eficacia del principio activo. Las composiciones terapéuticas según se describe en el presente documento pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico o fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, tartárico o mandélico; sales formadas a partir de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o hidróxido férrico, y sales formadas a partir de bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína y similares. Las composiciones líquidas pueden contener fases líquidas además de agua y en lugar de esta, por ejemplo, glicerol, aceites vegetales tales como aceite (de semilla) de algodón, y emulsiones agua-aceite. Los transportadores fisiológicamente tolerables son bien conocidos en la técnica. La cantidad de anticuerpo utilizada que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección en particular dependerá de la naturaleza del trastorno o afección. Un experto en la materia puede determinarla mediante técnicas clínicas estándar.

Ejemplos no limitantes de composiciones

En determinadas realizaciones, se indican en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-TL1A formulado para su administración intravenosa.

En determinadas realizaciones, se indican en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-TL1A formulado para su administración subcutánea.

En determinadas realizaciones, se indican en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 150 mg/mL o superior. En algunas realizaciones, la concentración es de hasta aproximadamente 300 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración es aproximadamente o superior a aproximadamente 155 mg/mL, 160 mg/mL, 165 mg/mL, 170 mg/mL, 175 mg/mL, 180 mg/mL, 185 mg/mL, 190 mg/mL, 195 mg/mL o 200 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 225 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 225 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de

aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 225 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL o de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL. En algunas realizaciones, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg del anticuerpo anti-TL1A están presentes en la composición. Por ejemplo, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1750 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1250 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg, 1900 mg o 2000 mg del anticuerpo anti-TL1A pueden estar presentes en la composición.

Además, en algunas realizaciones de la composición que se indica en el presente documento, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración superior a aproximadamente 50 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración superior a aproximadamente 55 mg/mL, superior a aproximadamente 60 mg/mL, superior a aproximadamente 65 mg/mL, superior a aproximadamente 70 mg/mL, superior a aproximadamente 75 mg/mL, superior a aproximadamente 80 mg/mL, superior a aproximadamente 85 mg/mL, superior a aproximadamente 90 mg/mL, superior a aproximadamente 95 mg/mL, superior a aproximadamente 100 mg/mL, superior a aproximadamente 105 mg/mL, superior a

aproximadamente 110 mg/mL, superior a aproximadamente 115 mg/mL, superior a aproximadamente 120 mg/mL, superior a aproximadamente 125 mg/mL, superior a aproximadamente 130 mg/mL, superior a aproximadamente 135 mg/mL, superior a aproximadamente 140 mg/mL o superior a aproximadamente 145 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 55 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL o aproximadamente 145 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente

145 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 205 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 210 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 215 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 220 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 225 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 230 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 235 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 240 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 245 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente

120 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 205 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 210 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 215 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 220 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 225 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 230 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 235 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente

105 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 205 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 210 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 215 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 220 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 225 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente

100 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 205 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 210 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 215 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente

105 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 205 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente

120 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente

145 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, de aproximadamente

50 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente

105 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, d e aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, o de aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de

aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, de aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL o de aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, de aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL o de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a

aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, de aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL o de aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, de aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL o de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de

aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL o de aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, de aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL o de aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL, de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL, de aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL o de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 70 mg/mL, de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 70 mg/mL, de aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 70 mg/mL o de aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 70 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición comprende un anticuerpo anti-TL1A a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 55 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 60 mg/mL o de aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 60 mg/mL.

La composición dada a conocer en el presente documento puede tener una viscosidad de menos de o aproximadamente 20 centipoises (cP). La composición puede tener una viscosidad de menos de o aproximadamente 15 centipoises (cP). La composición puede tener una viscosidad de menos de o aproximadamente 10 centipoises (cP). Por ejemplo, la

composición tiene una viscosidad de menos de o aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, o 2 cP. La composición puede tener una viscosidad de al menos aproximadamente 1, 2 o 3 cP. Viscosidades ejemplares adicionales incluyen aproximadamente 1 cP a aproximadamente 2 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 3 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 4 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente

10 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 9 cP, o aproximadamente 4 cP a aproximadamente 10 cP. aproximadamente 4 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 15 cP,

aproximadamente 6 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 19 cP, o aproximadamente 8 cP a aproximadamente 20 cP. En algunas realizaciones, un centipoise, como se usa en el presente documento, es un milipascal-segundo (mPa·s).

En determinadas realizaciones, en el presente documento se da a conocer una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TL1A que tiene un volumen total de menos de o igual a aproximadamente 2,5 mL. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TL1A que tiene un volumen total de menos de o igual a aproximadamente 2 mL. El volumen total puede ser menos de o igual a aproximadamente 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4,

4,3, 4,2, 4,1, 4, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, o 0,8 mL. El volumen total puede ser al menos aproximadamente 0,5 mL. El volumen total puede ser aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,6 mL, 0,6 mL a

aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 3 mL a

aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 3,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 5 mL a

aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 8,0 mL a

aproximadamente 10 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 9 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 9 mL a aproximadamente 9,5 mL, o aproximadamente 9,5 mL a aproximadamente 10 mL. La composición puede tener una viscosidad de menos de o aproximadamente 10 centipoises (cP). Por ejemplo, la composición tiene una viscosidad de menos de o aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, o 2 cP. La composición puede tener una viscosidad de al menos aproximadamente 1, 2 o 3 cP. Viscosidades ejemplares adicionales incluyen aproximadamente 1 cP a aproximadamente 2 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 3 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 4 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 9 cP, o aproximadamente 4 cP a aproximadamente 10 cP, En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz es al menos aproximadamente 150 mg del anticuerpo anti-TL1A. En algunos casos, la dosis

terapéuticamente eficaz es aproximadamente o al menos aproximadamente 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, o 2000 mg de anti-TL1A. En algunos casos, la dosis terapéuticamente eficaz es aproximadamente 150 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL

a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 205 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 210 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 215 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 220 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 225 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 230 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 235 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 240 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 245 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente

240 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 205 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 210 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 215 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 220 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 225 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 230 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 235 mg/mL a aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL

a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 205 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 210 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 215 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 220 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 225 mg/mL a aproximadamente 230 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL,

aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 205 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 210 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 215 mg/mL a aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 175 mg/mL

a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 205 mg/mL a aproximadamente 210 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 190 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 195 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente

190 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 180 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 185 mg/mL a aproximadamente 190 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL,

aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 170 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 165 mg/mL a aproximadamente 170 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a

aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 155 mg/mL a aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL a aproximadamente

150 mg/mL, aproximadamente 145 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 130 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 135 mg/mL a aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, o aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 130 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a

aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 110 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 115 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 110 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 85 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 95 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 105 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente

85 mg/mL a aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL a aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 65 mg/mL a aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 55 mg/mL a aproximadamente 60 mg/mL, o aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 55 mg/mL de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la concentración de anti-TL1A es aproximadamente o mayor que aproximadamente 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, o 300 mg/mL.

En determinadas realizaciones, en el presente documento se da a conocer una composición farmacéutica para administración subcutánea que comprende un anticuerpo anti-TL1A, donde en la composición están presentes al menos aproximadamente 150 mg del anticuerpo anti-TL1A. Por ejemplo, en la composición están presentes aproximadamente 150 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, o 2000 mg. En algunas realizaciones, en la composición están presentes hasta aproximadamente 2000 mg,

hasta aproximadamente 1750 mg, hasta aproximadamente 1500 mg, hasta aproximadamente 1250 mg, hasta aproximadamente 1000 mg, hasta aproximadamente 750 mg, hasta aproximadamente 500 mg de anti-TL1A. El volumen total de la composición puede ser menos de o igual a aproximadamente 2 mL. El volumen total de la composición puede ser menos de o igual a aproximadamente 2,5 mL. El volumen total puede ser menos de aproximadamente o igual a aproximadamente 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, o 0,8 mL. El volumen total puede ser al menos aproximadamente 0,5 mL. El volumen total puede ser aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,9 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,8 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,7 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,6 mL,

aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 10 mL,

aproximadamente 3 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 3,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 8,5 mL,

aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 10 mL,

aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 9 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 9 mL a aproximadamente 9,5 mL, o aproximadamente 9,5 mL a aproximadamente 10 mL. La composición puede tener una viscosidad de menos de o aproximadamente 20 centipoises (cP). La composición puede tener una viscosidad de menos de o aproximadamente 15 centipoises (cP). La composición puede tener una viscosidad de menos de o aproximadamente 10 centipoises (cP). Por ejemplo, la composición tiene una viscosidad de menos de o aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, o 2 cP. La composición puede tener una viscosidad de al menos aproximadamente 1, 2 o 3 cP. Viscosidades ejemplares adicionales incluyen aproximadamente 1 cP a aproximadamente 2 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 3 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 4 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 15 cP,

aproximadamente 1 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 10 cP. aproximadamente 4 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 12 cP,

aproximadamente 4 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 10 cP,

aproximadamente 8 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 19 cP, o aproximadamente 8 cP a aproximadamente 20 cP. En algunas realizaciones, la concentración de anti-TL1A es aproximadamente o mayor que aproximadamente 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, o 250 mg/mL.

En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TL1A, donde la composición farmacéutica tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 20 cP, 15 cP o 10 cP. La composición puede tener una viscosidad de menos de o aproximadamente 20 cP. La composición puede tener una viscosidad de menos de o aproximadamente 15 cP. La composición puede tener una viscosidad de menos de o aproximadamente 10 cP. Por ejemplo, la composición tiene una viscosidad de menos de o aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, o 2 cP. La composición puede tener una viscosidad de al menos aproximadamente 1, 2 o 3 cP. Viscosidades ejemplares adicionales incluyen aproximadamente 1 cP a aproximadamente 2 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 3 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 4 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 15 cP,

aproximadamente 1 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 10 cP. aproximadamente 4 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 12 cP,

aproximadamente 4 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 10 cP,

aproximadamente 8 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 19 cP, o aproximadamente 8 cP a aproximadamente 20 cP. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz es al menos aproximadamente 150 mg de un anticuerpo anti-TL1A. En algunos casos, la dosis terapéuticamente eficaz es aproximadamente o al menos aproximadamente 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 o 2000 mg de anti-TL1A. En algunos casos, la dosis terapéuticamente eficaz es aproximadamente 150 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg de anti-TL1A. El volumen total de la composición puede ser menos de o igual a aproximadamente 2 mL. El volumen total de la composición puede ser menos de o igual a aproximadamente 2,5 mL. El volumen total puede ser menos de aproximadamente o igual a aproximadamente 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0,

1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, o 0,8 mL. El volumen total puede ser al menos aproximadamente 0,5 mL. El volumen total puede ser de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,9 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,8 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,7 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,6 mL a

aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 3,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a

aproximadamente 10 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 5 mL a

aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 8,0 mL a

aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 9 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 9 mL a aproximadamente 9,5 mL, or aproximadamente 9,5 mL a aproximadamente 10 mL, En algunas realizaciones, la concentración de anti-TL1A es aproximadamente o mayor que aproximadamente 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, o 250 mg/mL.

En determinadas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TL1A con una agregación de porcentajes del anticuerpo anti-TL1A medida por cromatografía de exclusión por tamaño de menos de aproximadamente 5% del anticuerpo total anti-TL1A en la composición. En algunas realizaciones, la agregación de porcentajes del anticuerpo anti-TL1A medido por cromatografía de exclusión por tamaño es menor que aproximadamente 4,5%; 4%; 3,5%; 3%; 2,5%; 2%; 1,5%; 1%; 0,9%; 0,8%; 0,7%; 0,6%; 0,5%; 0,4%; 0,3%; 0,2%; 0,1% del volumen de composición. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz es al menos aproximadamente 150 mg de un anticuerpo anti-TL1A. En algunos casos, la dosis terapéuticamente eficaz es aproximadamente o al menos aproximadamente 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 o 2000 mg de anti-TL1A. En algunos casos, la dosis terapéuticamente eficaz es aproximadamente 150 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 150 mg a

aproximadamente 350 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg de anti-TL1A. El volumen total de la composición puede ser menos de o igual a aproximadamente 2 mL. El volumen total de la composición puede ser menos de o igual a aproximadamente 2,5 mL. El volumen total puede ser menos de aproximadamente o igual a aproximadamente 9,0, 8,9, 8,8, 8,7, 8,6, 8,5, 8,4, 8,3, 8,2, 8,1, 8,0, 7,9, 7,8, 7,7, 7,6, 7,5, 7,4, 7,3, 7,2, 7,1, 7,0, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5, 6,4, 6,3, 6,2, 6,1, 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, o 0,8 mL. El volumen total puede ser al menos aproximadamente 0,5 mL. El volumen total puede ser de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,9 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,8 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,7 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,6 mL,

aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 10 mL,

aproximadamente 3 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 3,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a about 10 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a

aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 7,0 mL a

aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 9 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 9 mL a aproximadamente 9,5 mL, or aproximadamente 9,5 mL a aproximadamente 10 mL, En algunas realizaciones, la concentración de anti-TL1A es aproximadamente o mayor que aproximadamente 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, o 250 mg/mL.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica tiene un volumen disponible para la inyección, tal como por medio de la administración subcutánea. En algunas realizaciones, el volumen total de la composición puede ser menor que o igual a aproximadamente 2,5 mL. En algunas realizaciones, el volumen total de la composición es menor que aproximadamente 2 mL, menor que o igual a aproximadamente 9,0; 8,9; 8,8; 8,7; 8,6; 8,5; 8,4; 8,3; 8,2; 8,1; 8,0; 7,9; 7,8; 7,7; 7,6; 7,5; 7,4; 7,3; 7,2; 7,1; 7,0; 6,9; 6,8; 6,7; 6,6; 6,5; 6,4; 6,3; 6,2; 6,1; 6,0; 5,9; 5,8; 5,7; 5,6; 5,5; 5,4; 5,3; 5,2; 5,1; 5,0; 4,9; 4,8; 4,7; 4,6; 4,5; 4,4; 4,3; 4,2; 4,1; 4; 3,9; 3,8; 3,7; 3,6; 3,5; 3,4; 3,3; 3,2; 3,1; 3,0; 2,9; 2,8; 2,7; 2,6; 2,5; 2,4; 2,3; 2,2; 2,1; 2,0; 1,9; 1,8; 1,7; 1,6; 1,5; 1,4; 1,3; 1,2; 1,1; 1,0; 0,9 o 0,8 mL. Las terapéuticas de anticuerpos aptas para inyección y/o para la administración son importantes para aprovechar todo el potencial terapéutico. Sin embargo, la administración generalmente se limita por volumen, por ejemplo, cuando se

suministra la terapéutica de manera subcutánea. Esto, a su vez, elucida la importancia de crear formulaciones de anticuerpos de alta concentración, por ejemplo, en algunos casos, de 100 mg/mL. Los problemas asociados con la creación de anticuerpos incluyen la viscosidad alta de la solución y la opalescencia que habitualmente se encuentran durante la aparición de altas concentraciones (p. ej., superiores a 100 mg/mL). Tanto la viscosidad como la opalescencia afectan la capacidad de aparición de los anticuerpos y esto produce efectos en la capacidad de fabricación, la estabilidad y el suministro. Las altas viscosidades de la solución (p. ej., superiores a 30 mPa-s) provoca contrapresiones limitantes en la ultrafiltración/diafiltración durante la operación de la unidad de concentración de anticuerpos. De manera similar, las soluciones viscosas de anticuerpos también producen fuerzas de inyección prohibitivas o incompatibles, incluidos autoinyectores fáciles de utilizar para el paciente. En efecto, la viscosidad de la solución puede ser un factor determinante para la dosis de anticuerpos máxima posible por medio de inyección. La opalescencia de la solución en los anticuerpos terapéuticos puede ser problemática en igual medida, ya que la opalescencia puede indicar predisposición para una separación de fases líquido-líquido, precipitación o agregación. Puede haber más dificultades con el cegamiento del placebo subcutáneo.

Los anticuerpos anti-TL1A que se proporcionan en el presente documento demuestran propiedades beneficiosas de viscosidad y agregación en altas concentraciones de anticuerpos (p. ej., superiores a aproximadamente 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 160 mg/mL, 170 mg/mL, 180 mg/mL, 190 mg/mL o 200 mg/mL). En particular, los anticuerpos anti-TL1A dados a conocer en el presente documento están caracterizados por su baja viscosidad (p. ej., menor que 20 mPa-s) y baja agregación (p. ej., especies menores que el 5% de alto peso molecular) en altas concentraciones (**Figuras 3A-3C**).

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad menor que aproximadamente 30 mPa-s, 20 mPa-s, 15 mPa-s o 10 mPa-s a una concentración de más de aproximadamente 100 mg/mL, por ejemplo, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a

aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 225 mg/mL o de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL. En algunos casos, el anticuerpo comprende una HCDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1, un HCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2, un HCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 6, un LCDR1 que comprende la SEQ ID NO: 10, un LCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 11, y un LCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 12 y/o una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 104 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 201. En algunos casos, el anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura humana IGHV1-46*02 o una estructura humana IGHV1-46*02 modificada, y una región de la estructura variable de la cadena ligera que comprende una estructura humana IGKV3-20 o una estructura humana IGKV3-20 modificada; donde la región de la estructura variable de la cadena pesada y la región de la estructura variable de la cadena ligera comprenden colectivamente menos de 9 modificaciones de aminoácidos de la estructura humana IGHV1-46*02 y la estructura de IGKV3-20 humana. Por ejemplo, la composición tiene una viscosidad de menos de o aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, o 2 cP. La composición puede tener una viscosidad de al menos aproximadamente 1, 2 o 3 cP. Otros ejemplos de viscosidades incluyen aproximadamente de 1 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 1 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 7 cP,

aproximadamente 2 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 2 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 3 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 5 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 6 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 7 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 8 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 9 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 10 cP aproximadamente 4 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 4 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 4 cP a

aproximadamente 20 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 5 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 6 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 18 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 19 cP, aproximadamente 7 cP a aproximadamente 20 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 10 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 11 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 12 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 13 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 14 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 15 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 16 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 17 cP, aproximadamente 8 cP a

aproximadamente 18 cP, aproximadamente 8 cP a aproximadamente 19 cP o aproximadamente 8 cP a aproximadamente 20 cP, a una concentración de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL, a 150 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL o aproximadamente 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220 o 225 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 150 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 160 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 170 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 180 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 190 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 200 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 210 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 220

mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 230 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 240 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-T1LA está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mPa-s a una concentración de más de o de aproximadamente 250 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A está caracterizado por una viscosidad de aproximadamente o menor que aproximadamente 20, 19, 18 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, o 5 mPa-s a una concentración de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL. En algunas realizaciones, menos de aproximadamente 20 mPa-s incluye de aproximadamente 2 mPa-s a aproximadamente 20 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a aproximadamente 19 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a aproximadamente 18 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a aproximadamente 17 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a aproximadamente 16 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a aproximadamente 15 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a 14 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a 13 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a 12 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a 11 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a 10 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a 9 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a 8 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a 7 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a aproximadamente 6 mPa-s, aproximadamente 2 mPa-s a aproximadamente 5 mPa-s, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 20 mPa-s, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 19 mPa-s, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 18 mPa-s, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 17 mPa-s, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 16 mPa-s aproximadamente, 3 mPa-s a 15 mPa-s aproximadamente, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 14 mPa-s aproximadamente, 3 mPa-s a aproximadamente 13 mPa-s aproximadamente, 3 mPa-s a

aproximadamente 12 mPa-s aproximadamente, 3 mPa-s a aproximadamente 11 mPa-s aproximadamente, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 10 mPa-s, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 9 mPa-s, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 8 mPa-s, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 7 mPa-s, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 6 mPa-s, aproximadamente 3 mPa-s a aproximadamente 5 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 20 mPa-s, 4 mPa-s a aproximadamente 19 mPa-s, 4 mPa-s a aproximadamente 18 mPa-s, 4 mPa-s a aproximadamente 17 mPa-s, 4 mPa-s a aproximadamente 16 mPa-s, 4 mPa-s a aproximadamente 15 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 14 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 13 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 12 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 11 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 10 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 9 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 8 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 7 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 6 mPa-s, aproximadamente 4 mPa-s a aproximadamente 5 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 20 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 19 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 18 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 17 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 16 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 15 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 14 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 13 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 12 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 11 mPa-s, aproximadamente 5 mPa-s a aproximadamente 10 mPa-s, 5 mPa-s a aproximadamente 9 mPa-s, 5 mPa-s a aproximadamente 8 mPa-s, 5 mPa-s a aproximadamente 7 mPa-s, 5 mPa-s a aproximadamente 6 mPa-s, 6 mPa-s a aproximadamente 20 mPa-s, 6 mPa-s a aproximadamente 19 mPa-s, 6 mPa-s a aproximadamente 18 mPa-s, 6 mPa-s a aproximadamente 17 mPa-s, 6 mPa-s a aproximadamente 16 mPa-s, aproximadamente 6 mPa-s a aproximadamente 15 mPa-s, aproximadamente 6 mPa-s a aproximadamente

14 mPa-s, aproximadamente 6 mPa-s a aproximadamente 13 mPa-s, aproximadamente 6 mPa-s a aproximadamente 12 mPa-s, aproximadamente 6 mPa-s a aproximadamente 11 mPa-s, aproximadamente 6 mPa-s a aproximadamente 10 mPa-s, aproximadamente 6 mPa-s a aproximadamente 9 mPa-s, aproximadamente 6 mPa-s a aproximadamente 8 mPa-s o aproximadamente 6 mPa-s a aproximadamente 7 mPa-s. En algunas realizaciones, más de aproximadamente 100, 125, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg/mL es hasta aproximadamente 250 mg/mL.

Además, por ejemplo, en algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A está caracterizado por una turbidez inferior a 12 unidades de turbidez nefelométrica (NTU), cuando se encuentra a una concentración de más de aproximadamente 100 mg/mL, por ejemplo, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 225 mg/mL o de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL. En algunos casos, el anticuerpo comprende una HCDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1, un HCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2, un HCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 6, un LCDR1 que comprende la SEQ ID NO: 10, un LCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 11, y un LCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 12 y/o una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 104 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 201. En algunos casos, el anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura humana IGHV1-46*02 o una estructura humana IGHV1-46*02 modificada, y una región de la estructura variable de la cadena ligera que comprende una estructura humana IGKV3-20 o una estructura humana IGKV3-20 modificada; donde la región de la estructura variable de la cadena pesada y la región de la estructura variable de la cadena ligera comprenden colectivamente menos de 9 modificaciones de aminoácidos de la estructura humana IGHV1-46*02 y la estructura de IGKV3-20 humana. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A está caracterizado por una turbidez inferior a 12 unidades de turbidez nefelométrica (NTU) cuando se encuentra a una concentración de más de, al menos, aproximadamente 150 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A está

caracterizado por una turbidez inferior a 12 unidades de turbidez nefelométrica (NTU) cuando se encuentra a una concentración de más de, al menos, aproximadamente 160 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A está caracterizado por una turbidez inferior a 12 unidades de turbidez nefelométrica (NTU) cuando se encuentra a una concentración de más de, al menos, aproximadamente 170 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A está caracterizado por una turbidez inferior a 12 unidades de turbidez nefelométrica (NTU) cuando se encuentra a una concentración de más de, al menos, aproximadamente 180 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A está caracterizado por una turbidez inferior a 12 unidades de turbidez nefelométrica (NTU) cuando se encuentra a una concentración de más de, al menos, aproximadamente 190 mg/mL. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A está caracterizado por una turbidez inferior a 12 unidades de turbidez nefelométrica (NTU) cuando se encuentra a una concentración de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL. Menos de 12 NTU puede incluir aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5 NTU a aproximadamente 12 NTU.

Asimismo, los anticuerpos anti-TL1A descritos en el presente documento también demuestran propiedades beneficiosas de agregación. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual (p. ej., por una especie de peso molecular mayor que el peso molecular del monómero) menor que el 10% de la composición cuando el anticuerpo está presente en la composición a una concentración de más de aproximadamente 100 mg/mL, p. ej., de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 225 mg/mL o aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL. En algunos casos, el anticuerpo comprende una HCDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1, un HCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2, un HCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 6, un LCDR1 que comprende la SEQ ID NO: 10, un LCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 11, y un LCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 12 y/o una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 104 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 201.

En algunos casos, el anticuerpo anti-TL1A comprende una estructura humana IGHV1-46*02 o una estructura humana IGHV1-46*02 modificada, y una región de la estructura variable de la cadena ligera que comprende una estructura humana IGKV3-20 o una estructura humana IGKV3-20 modificada; donde la región de la estructura variable de la cadena pesada y la región de la estructura variable de la cadena ligera comprenden colectivamente menos de 9 modificaciones de aminoácidos de la estructura humana IGHV1-46*02 y la estructura de IGKV3-20 humana. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una concentración de más de o al menos de aproximadamente 150 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una concentración de más de o al menos de aproximadamente 160 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una concentración de más de o al menos de aproximadamente 170 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una concentración de más de o al menos de aproximadamente 180 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una concentración de más de o al menos de aproximadamente 190 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una concentración de más de o al menos de aproximadamente 200 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una

concentración de más de o al menos de aproximadamente 210 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una concentración de más de o al menos de aproximadamente 220 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una concentración de más de o al menos de aproximadamente 230 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una concentración de más de o al menos de aproximadamente 240 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentran a una concentración de más de o al menos de aproximadamente 250 mg/mL. En algunas realizaciones, la composición del anticuerpo anti-TL1A está caracterizada por especies de alto peso molecular porcentual menor que 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% cuando se encuentra a una concentración de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL.

En algunas realizaciones, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg de anti-TL1A en un volumen total menor que o igual a aproximadamente 1 mL. La composición puede formularse para la administración subcutánea. En algunos casos, la composición comprende aproximadamente 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 o 2000 mg de anti-TL1A. El volumen total puede ser menor que aproximadamente 1,0, 0,9 o 0,8 mL si es menor que 300 mg de anti-TL1A. El volumen total puede ser al menos aproximadamente 0,5 mL si es menor que 300 mg de anti-TL1A. El volumen total puede ser

de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,8 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,7 mL, 0,5 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,3 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a

aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a 2,7 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,0 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente de 0,7 mL a aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,0 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 3 mL a 9,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 4 mL, de aproximadamente 3 mL a aproximadamente 3,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3,5 mL a

aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 3,5 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 4,0 mL a aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 4,5 mL a aproximadamente 5,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 5 mL a 7,5 mL, aproximadamente 5 mL a 7,0 mL, aproximadamente 5 mL a 6,5 mL, aproximadamente 5 mL a 6 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 5,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 5,5 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 5,5 mL a

aproximadamente 6 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 10 mL aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 6,0 mL a aproximadamente 6,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 6,5 mL a aproximadamente 7,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 7,0 mL aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 7,0 mL a aproximadamente 7,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 7,5 mL a aproximadamente 8,0 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 8,0 mL a aproximadamente 8,5 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 9,5 mL, aproximadamente 8,5 mL a aproximadamente 9,0 mL, aproximadamente 9 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 9 mL a aproximadamente 9,5 mL o aproximadamente 9,5 mL a aproximadamente 10 mL. En algunas realizaciones, la concentración de anti-TL1A es aproximadamente o mayor que aproximadamente 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, o 250 mg/mL.

En algunas realizaciones, se dan a conocer las composiciones farmacéuticas que comprenden de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1000 mg o de 400 mg a aproximadamente 2000 mg de anti-TL1A con un volumen total menor que o igual a aproximadamente 15 mL. La composición puede formularse para la administración intravenosa. La composición puede diluirse en aproximadamente 100 mL a aproximadamente 300 mL o aproximadamente 250 mL de solución farmacéuticamente aceptable (p. ej., solución salina) para la administración intravenosa. El volumen total puede ser de al menos aproximadamente 1 mL, al menos aproximadamente 2 mL, al menos aproximadamente 2,5 mL, al menos aproximadamente 3 mL, al menos aproximadamente 4 mL o al menos aproximadamente 5 mL y menor que o igual a aproximadamente 15 mL, 14 mL, 13 mL, 11 mL o 10 mL. Por ejemplo, el volumen puede ser de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 15 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 14 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 13 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 12 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 11 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 9 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 8 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 7 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 5 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 3 mL, aproximadamente 1 mL a aproximadamente 2 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 15 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 14 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 13 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 12 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 11 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 9 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 8 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 7 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 5 mL, aproximadamente 2 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 2 mL a

aproximadamente 3 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 15 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 14 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 13 mL, aproximadamente 3 mL a 12 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 11 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 9 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 8 mL, de aproximadamente 3 mL a aproximadamente 7 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 5 mL, aproximadamente 3 mL a aproximadamente 4 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 15 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 14 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 13 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 12 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 11 mL, de aproximadamente 4 mL a aproximadamente 10 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 9 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 8 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 7 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 6 mL, aproximadamente 4 mL a aproximadamente 5 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 15 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 14 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 13 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 12 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 11 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 10 mL, de aproximadamente 5 mL a aproximadamente 9 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 8 mL, aproximadamente 5 mL a aproximadamente 7 mL o aproximadamente 5 mL a aproximadamente 6 mL.

Ejemplos no limitantes de excipientes

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TL1A que comprende un tensioactivo. Un tensioactivo incluye un tensioactivo no iónico, un tensioactivo iónico y un tensioactivo anfótero y combinaciones de estos. En algunas realizaciones, el tensioactivo comprende un tensioactivo no iónico. Ejemplos no limitantes de tensioactivos no iónicos incluyen polisorbato, éter alquílico de poliglicerol, éter dialquílico de

glucosilo, éter de corona, tensioactivo ligado a ésteres, éter alquílico de polioxietileno, poloxámero 18, Brij, Spans (éster de sorbitán), Triton X-100 (polietilenglicol p-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenil éter), éter dodecílico de polioxietileno (35), éter hexadecílico de polietilenglicol (20), éter oleílico de polioxietileno (9), alcohol láurico de polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado (35), etanol de octilfenoxipoli(etileneoxi), copolímero en bloque de poli(oxietileno-cooxipropileno), copolímero en bloque de poli(oxietileno-cooxipropileno) copolímero en bloque de polidimetilsiloxano-metiltoxilato, p-isonilfenoxi-poli(glicidol), etoxilato de 2,4,7,9-tetrametil-5-decina-4,7-diol, polímero en tribloque de glicol-polietilenglicol-polipropilenglicol de polietileno y etoxilato de nonilfenol, y combinaciones de estos. En algunas realizaciones, el tensioactivo comprende un tensioactivo iónico. Los tensioactivos iónicos incluyen tensioactivos aniónicos y catiónicos. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos aniónicos incluyen sulfato de alquilo, sulfato de éter de alquilo, docusato, fluorotensioactivo de sulfonato, sulfonato alquilbenceno, fosfato de éter alquílico de arilo, fosfato de éter alquílico, carboxilato de alquilo y sulfocuccinato de dioactilo sódico y combinaciones de estos. Ejemplos no limitantes de tensioactivo catiónicos incluyen bromuro de cetiltrimetilamonio (CTBA), cloruro de cetiltrimetilamonio (CTAC), cloruro de cetilpiridino (CPC), amina de cebo de polietoxilada (POEA), cloruro de benzalconio (BAC), cloruro de bencetonio (BZT), 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, bromuro de dioctadecildimetilamonio (DODAB), y combinaciones de estos. En algunas realizaciones, el tensioactivo comprende un tensioactivo anfotérico. Un ejemplo del tensioactivo anfotérico incluye tetraquis (etoxilato-bloqueado-propoxilato) tetrol de etilendiamina.

En ejemplos de realizaciones, el tensioactivo comprende polisorbato. El polisorbato incluye, a mero título enunciativo, polisorbato-20, polisorbato-60 y polisorbato-80, así como combinaciones de estos. El polisorbato puede ser polisorbato-20.

En algunas realizaciones de la composición dada a conocer en el presente documento, la composición comprende un tensioactivo, donde el tensioactivo comprende o consiste en polisorbato-20. En algunas realizaciones de la composición dada a conocer en el presente documento, el tensioactivo comprende o consiste en polisorbato-20

En algunas realizaciones, el tensioactivo está presente en una composición a una concentración de aproximadamente 0,001% a 0,1% en v/v de la composición. Por ejemplo, el tensioactivo está presente a una concentración de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,04, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,04%, aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,02% o aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,02% en v/v de la composición. En los ejemplos de las realizaciones, el tensioactivo comprende aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05% o aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,04% o aproximadamente 0,05% en v/v de la composición. Como una realización más, el tensioactivo comprende aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05% o aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,04% o aproximadamente 0,05% de polisorbato en la composición. Por ejemplo, algunas realizaciones de la composición comprenden aproximadamente 0,01% a 0,02% o aproximadamente 0,01% o aproximadamente 0,02% de polisorbato. En una realización de la composición dada a conocer en el presente documento, la composición comprende polisorbato -20 a una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05% o aproximadamente 0,005%, aproximadamente 0,006%, aproximadamente 0,007%, aproximadamente 0,008%, aproximadamente 0,009%, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,011%, aproximadamente 0,012%, aproximadamente 0,013%, aproximadamente 0,014%, aproximadamente 0,015%, aproximadamente 0,016%, aproximadamente 0,017%, aproximadamente 0,018%, aproximadamente 0,019%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,021%, aproximadamente 0,022%, aproximadamente 0,023%, aproximadamente 0,024%, aproximadamente 0,025%, aproximadamente 0,026%, aproximadamente 0,027%, aproximadamente 0,028%, aproximadamente 0,029% o aproximadamente 0,03% en v/v de la composición. En una

realización de la composición dada a conocer en el presente documento, la composición comprende polisorbato -20 a una concentración de aproximadamente 0,02% de v/v de la composición. En una realización de la composición dada a conocer en el presente documento, la composición comprende polisorbato -60 a una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05% o aproximadamente 0,005%, aproximadamente 0,006%, aproximadamente 0,007%, aproximadamente 0,008%, aproximadamente 0,009%, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,011%, aproximadamente 0,012%, aproximadamente 0,013%, aproximadamente 0,014%, aproximadamente 0,015%, aproximadamente 0,016%, aproximadamente 0,017%, aproximadamente 0,018%, aproximadamente 0,019%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,021%, aproximadamente 0,022%, aproximadamente 0,023%, aproximadamente 0,024%, aproximadamente 0,025%, aproximadamente 0,026%, aproximadamente 0,027%, aproximadamente 0,028%, aproximadamente 0,029% o aproximadamente 0,03% en v/v de la composición. En una realización de la composición dada a conocer en el presente documento, la composición comprende polisorbato -60 a una concentración de aproximadamente 0,02% de v/v de la composición. En una realización de la composición dada a conocer en el presente documento, la composición comprende polisorbato -80 a una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05% o aproximadamente 0,005%, aproximadamente 0,006%, aproximadamente 0,007%, aproximadamente 0,008%, aproximadamente 0,009%, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,011%, aproximadamente 0,012%, aproximadamente 0,013%, aproximadamente 0,014%, aproximadamente 0,015%, aproximadamente 0,016%, aproximadamente 0,017%, aproximadamente 0,018%, aproximadamente 0,019%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,021%, aproximadamente 0,022%, aproximadamente 0,023%, aproximadamente 0,024%, aproximadamente 0,025%, aproximadamente 0,026%, aproximadamente 0,027%, aproximadamente 0,028%, aproximadamente 0,029% o aproximadamente 0,03% en v/v de la composición. En una realización de la composición dada a conocer en el presente documento, la composición comprende polisorbato -80 a una

concentración de aproximadamente 0,02% de v/v de la composición.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TL1A comprende un tensioactivo. Los estabilizadores incluyen azúcares, polioalcoholes, aminoácidos, poliómeros y ciclodextrina (p. ej., HP-b-CD) y combinaciones de estos. En algunas realizaciones, el estabilizador comprende un azúcar. Ejemplos no limitantes de azúcares incluyen sacarosa, glucosa, trehalosa, maltosa y lactosa y combinaciones de estos. En algunas realizaciones, el estabilizador comprende un polialcohol. Ejemplos no limitantes de polioalcoholes incluyen manitol, sorbitol, rafinosa y glicerol, así como combinaciones de estos. En realizaciones ejemplares, el estabilizador comprende un azúcar, tal como sacarosa. En algunas realizaciones, el azúcar comprende o consiste en sacarosa. En algunas realizaciones, el estabilizador comprende un aminoácido. En algunas realizaciones, el aminoácido comprende o consiste en glicina. En algunas realizaciones, el aminoácido comprende o consiste en glicina. En algunas realizaciones, el estabilizador comprende tanto un azúcar como un aminoácido. En algunas realizaciones, el estabilizador comprende tanto sacarosa como glicina.

En algunas realizaciones, el estabilizador está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 50 mM a 300 mM. Por ejemplo, el estabilizador está presente a una concentración de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 290 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 280 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 260 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 240 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 220 mM, aproximadamente 50 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 300 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 290 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 280 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 260 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 240 mM,

aproximadamente 75 mM a aproximadamente 220 mM, aproximadamente 75 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 290 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 280 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 260 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 240 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 220 mM, aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 300 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 290 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 280 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 260 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 240 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 220 mM, aproximadamente 125 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 300 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 290 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 280 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 260 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 240 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 220 mM, aproximadamente 150 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 175 mM a aproximadamente 300 mM, aproximadamente 175 mM a aproximadamente 290 mM, aproximadamente 175 mM a aproximadamente 280 mM, aproximadamente 175 mM a aproximadamente 270 mM, aproximadamente 175 mM a aproximadamente 260 mM, aproximadamente 175 mM a aproximadamente 250 mM, aproximadamente 175 mM a aproximadamente 240 mM, aproximadamente 175 mM a aproximadamente 220 mM, aproximadamente 175 mM a aproximadamente 200 mM, aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM, aproximadamente 200 mM a aproximadamente 290 mM, 200 mM a aproximadamente 280 mM, 200 mM a aproximadamente 270 mM, 200 mM a aproximadamente 260 mM,

200 mM a aproximadamente 250 mM, 200 mM a aproximadamente 240 mM o 200 mM a aproximadamente 220 mM. En ejemplos de realizaciones, el estabilizador está presente a concentraciones de aproximadamente 150 mM a aproximadamente 270 mM, o aproximadamente 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260 o 270 mM de estabilizador Como una realización más, la composición comprende aproximadamente 150 mM a aproximadamente 270 mM o aproximadamente 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260 o 270 mM de sacarosa, por ejemplo, aproximadamente 220 mM a 240 mM aproximadamente 220, aproximadamente 230 o aproximadamente 240 mM de sacarosa. En otra realización más, la composición comprende aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM o aproximadamente 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150 mM de glicina, por ejemplo, 75 mM a 100 mM o aproximadamente 80 mM, aproximadamente 85 mM o aproximadamente 90 mM de glicina. En otra realización más, la composición comprende aproximadamente 150 mM a aproximadamente 270 mM o aproximadamente 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260 o 270 mM de sacarosa y comprende 50 mM a aproximadamente 150 mM o aproximadamente 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150 mM de glicina.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TL1A comprende una sal. Ejemplos no limitantes de sal incluyen cloruro de sodio, glicina, clorhidrato de lisina, arginina-clorhidrato, glutamato de arginina, cloruro de potasio, cloruro de magnesio y cloruro de calcio, así como combinaciones de estos. En algunas realizaciones, la sal comprende cloruro de sodio. En algunas realizaciones, la sal comprende lisina-HCl.

En algunas realizaciones, la sal está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 150 mM. Por ejemplo, la sal está presente a una concentración de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 140 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 130 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 120 mM, de

aproximadamente 10 mM a aproximadamente 110 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 100 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 10 mM a 80 mM, aproximadamente 10 mM a 70 mM, aproximadamente 10 mM a 60 mM, aproximadamente 10 mM a 50 mM, aproximadamente 10 mM a 40 mM, aproximadamente 10 mM a 30 mM, aproximadamente 20 mM a 150 mM, aproximadamente 20 mM a 140 mM, aproximadamente 20 mM a 130 mM, aproximadamente 20 mM a 120 mM, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 110 mM, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 100 mM, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 70 mM, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 60 mM, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 50 mM, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 40 mM, aproximadamente 20 mM a 30 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 140 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 120 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 110 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 100 mM, aproximadamente 30 mM a 90 mM, aproximadamente 30 mM a 80 mM, aproximadamente 30 mM a 70 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 60 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 50 mM, aproximadamente 30 mM a aproximadamente 40 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 150 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 140 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 130 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 120 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 110 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 100 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 90 mM, aproximadamente 40 mM a aproximadamente 80 mM, aproximadamente 40 mM a 70 mM, aproximadamente 40 mM a 60 mM, o aproximadamente 40 mM a 50 mM. En realizaciones como ejemplos, la sal se encuentra en concentraciones de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 130 mM. Como una realización más, la composición comprende aproximadamente 40 mM a aproximadamente 130 mM de NaCl. Por

ejemplo, la composición comprende aproximadamente 40 mM de NaCl. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 10 mM, aproximadamente 15 mM, aproximadamente 20 mM, aproximadamente 25 mM, aproximadamente 30 mM, aproximadamente 35 mM, aproximadamente 40 mM, aproximadamente 45 mM, aproximadamente 50 mM, aproximadamente 55 mM, aproximadamente 60 mM, aproximadamente 65 mM, aproximadamente 70 mM, aproximadamente 75 mM, aproximadamente 80 mM, aproximadamente 85 mM, aproximadamente 90 mM, aproximadamente 95 mM, aproximadamente 100 mM, aproximadamente 105 mM, aproximadamente 110 mM, aproximadamente 115 mM, aproximadamente 120 mM, aproximadamente 125 mM, aproximadamente 130 mM, aproximadamente 135 mM, aproximadamente 140 mM, aproximadamente 145 mM o aproximadamente 150 mM de NaCl. Como una realización, la composición comprende aproximadamente 25 mM a aproximadamente 50 mM. Por ejemplo, la composición comprende aproximadamente 25 mM Lys-HCl.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TL1A comprende un agente amortiguador. Ejemplos no limitantes de agentes amortiguadores incluyen acetato, fosfato, citrato, glutamato, succinato, gluconato, histidina, glicilglicina, ácido cítrico, Tris (tris (hidroximetilo) aminometano) y dietanolamina, así como combinaciones de estos. En un ejemplo de realización, el agente amortiguador comprende acetato. En algunas realizaciones, el agente amortiguador comprende acetato de sodio. En algunas realizaciones, el agente amortiguador es un ácido acético. En algunas realizaciones, el agente amortiguador que comprende acetato comprende ácido de acetato y acetato de sodio. En algunas realizaciones, el agente amortiguador es un acetato de potasio. En algunas realizaciones, el agente amortiguador es un acetato de aluminio. En algunas realizaciones, el agente amortiguador comprende acetato de amonio. En algunas realizaciones, el agente amortiguador comprende fosfato. En una realización, el agente amortiguador que comprende fosfato comprende ácido fosfórico y fosfato de sodio. En algunas realizaciones, el agente amortiguador comprende ácido fosfórico y fosfato de potasio. En algunas realizaciones, el

agente amortiguador comprende fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico. En algunas realizaciones, el agente amortiguador comprende ácido fosfórico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico y/o fosfato de sodio. En algunas realizaciones, el agente amortiguador comprende fosfato de potasio dibásico y fosfato de potasio monobásico. En algunas realizaciones, el agente amortiguador comprende ácido fosfórico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico y/o fosfato de potasio. En algunas realizaciones, el agente amortiguador está presente en la composición a una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 50 mM. Por ejemplo, el agente amortiguador está presente a una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 50 mM, aproximadamente 5 mM a aproximadamente 40 mM, aproximadamente 5 mM a aproximadamente 30 mM, aproximadamente 5 mM a aproximadamente 20 mM, aproximadamente 5 mM a aproximadamente 10 mM, aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM, aproximadamente 10 mM a aproximadamente 40 mM, aproximadamente 10 mM a aproximadamente 30 mM o aproximadamente 10 mM a aproximadamente 20 mM. Como un ejemplo no limitante, el agente amortiguador está presente a una concentración de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 20 mM o aproximadamente 20 mM. Como un ejemplo de realización más, la composición comprende aproximadamente 10 mM a aproximadamente 20 mM o aproximadamente 10 mM o aproximadamente 20 mM de acetato. Como una realización más, la composición que comprende aproximadamente 10 mM a aproximadamente 20 mM o aproximadamente 10 mM o aproximadamente 20 mM de fosfato.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TL1A tiene un pH de 4,0 a 8,0. Por ejemplo, el pH es de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,8, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,6, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,4, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,2, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,0, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,8, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,6, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,4, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,2, aproximadamente 4,5

a aproximadamente 6,0, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,8, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,6, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,4, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,2 o aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0. En algunas realizaciones, el pH es de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,0, aproximadamente 4,5 aproximadamente 5,9, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,8, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,7 o aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,6. En realizaciones de ejemplo, el pH es de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5 o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,4, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,3, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,2, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,1, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0, de aproximadamente 4,6 a aproximadamente 5,5, aproximadamente 4,6 a aproximadamente 5,4, aproximadamente 4,6 a aproximadamente 5,3, aproximadamente 4,6 a aproximadamente 5,2, aproximadamente 4,6 a aproximadamente 5,1, aproximadamente 4,6 a aproximadamente 5,0, aproximadamente 4,7 a aproximadamente 5,5, aproximadamente 4,7 a aproximadamente 5,4, aproximadamente 4,7 a aproximadamente 5,3, aproximadamente 4,7 a aproximadamente 5,2, aproximadamente 4,7 a aproximadamente 5,1, aproximadamente 4,7 a aproximadamente 5,0, aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,5, aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,4, aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,3, aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,2, aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,1, aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,0, 4,9 a aproximadamente 5,5, aproximadamente 4,9 a aproximadamente 5,4, aproximadamente 4,9 a aproximadamente 5,3, aproximadamente 4,9 a aproximadamente 5,2, aproximadamente 4,9 a aproximadamente 5,1, aproximadamente 4,9 a aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,4, aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,3, aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,2, aproximadamente a 5,0 a aproximadamente 5,1, aproximadamente a 5,1 a aproximadamente 5,5, aproximadamente a 5,1 a aproximadamente 5,4, aproximadamente a 5,1 a aproximadamente 5,3, aproximadamente a 5,1 a aproximadamente 5,2, aproximadamente a 5,2 a aproximadamente 5,5, aproximadamente a 5,2 a aproximadamente 5,4, aproximadamente a

5,2 a aproximadamente 5,3, aproximadamente 5,3 a aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,3 a aproximadamente 5,4 o aproximadamente 5,4 a aproximadamente 5,5. El pH puede ser de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5 o aproximadamente 4,5; 4,6; 4,7; 4,8; 4,9; 5,0; 5,1; 5,2; 5,3; 5,4 o 5,5. Como un ejemplo, el pH es de aproximadamente 5,3. En un ejemplo no limitante, la composición comprende un amortiguador de acetato, con un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5 o aproximadamente 5,3. En determinadas realizaciones, el pH es de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,9, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,8, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,7, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,1 a aproximadamente 7,0, aproximadamente 6,1 a aproximadamente 6,9, aproximadamente 6,1 a aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,1 a aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,1 a aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,1 a aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,1 a aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,1 a aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,1 a aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,2 a aproximadamente 7,0, aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,9, aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,3 a aproximadamente 7,0, aproximadamente 6,3 a aproximadamente 6,9, aproximadamente 6,3 a aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,3 a aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,3 a aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,3 a aproximadamente 6,5, aproximadamente a 6,3 a aproximadamente 6,4, aproximadamente a 6,4 a aproximadamente 7,0, aproximadamente a 6,4 a aproximadamente 6,9, aproximadamente a 6,4 a aproximadamente 6,8, aproximadamente a 6,4 a aproximadamente 6,7, aproximadamente a 6,4 a aproximadamente 6,6, aproximadamente a 6,4 a aproximadamente 6,5, aproximadamente a 6,5 a

aproximadamente 7,0, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 6,9, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,5 a aproximadamente 6,7 o aproximadamente 6,5 a aproximadamente 6,6. El pH puede ser de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0 o aproximadamente 6,1; 6,2; 6,3; 6,4; 6,5; 6,6; 6,7; 6,8; 6,9 o 7,0. Como un ejemplo, el pH es de aproximadamente 6,5. En un ejemplo no limitante, la composición comprende un amortiguador de fosfato, con un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0 o aproximadamente 6,5.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TL1A comprende uno o más del siguiente tensioactivo, estabilizador, sal y agente amortiguador. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo y un estabilizador. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo y una sal. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo y un agente amortiguador. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un estabilizador y una sal. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un estabilizador y un agente amortiguador. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una sal y un agente amortiguador. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo, un estabilizador y una sal. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo, una sal y un agente amortiguador. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo, un estabilizador y un agente amortiguador. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un estabilizador, una sal y un agente amortiguador. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo, un estabilizador, una sal y un agente amortiguador.

Ejemplos no limitantes de composiciones farmacéuticas comprenden un tensioactivo no iónico, azúcar, sal y agente amortiguador. Por ejemplo, las composiciones comprenden polisorbato (p. ej., polisorbato-20), sacarosa, lisina-HCl o cloruro de sodio y un amortiguador de acetato. El pH de la composición puede ser de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5 o de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,5. En un ejemplo de realización, la composición

comprende aproximadamente de 10 a 20 mM de acetato con un pH de 4,5 mM a 5,5 mM, 150 mM a 270 mM de sacarosa, 25 mM a 50 mM de Lys-HCl y 0,01% a 0,05% en v/v polisorbato-20. Por ejemplo, la composición comprende aproximadamente 20 mM de acetato con un pH de 5,3, aproximadamente 240 mM de sacarosa, aproximadamente 25 mM de lisina-HCl y aproximadamente 0,02% de polisorbato-20. Como otro ejemplo de realización, la composición comprende aproximadamente de 10 mM a 20 mM de acetato con un pH de 4,5 mM a 5,5 mM, 150 mM a 270 mM de sacarosa, 50 mM a 130 mM de NaCl y 0,01% a 0,05% en v/v de polisorbato-20. Por ejemplo, la composición comprende aproximadamente 20 mM de acetato con un pH de 5,3 mM, 220 mM de sacarosa, 40 mM de NaCl y 0,02% de polisorbato-20.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden polisorbato (p. ej., polisorbato-20), sacarosa, cloruro de sodio y un amortiguador de acetato. El pH de la composición puede ser de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5 o de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,5. En un ejemplo de realización, la composición comprende aproximadamente de 10 mM a 20 mM de acetato con un pH de 4,5 mM a 5,5 mM, 150 mM a 270 mM de sacarosa y 0,01% a 0,05% en v/v polisorbato-20. Por ejemplo, la composición comprende aproximadamente 20 mM de acetato con un pH de 5,3, aproximadamente 220 mM de sacarosa y aproximadamente 0,02% de polisorbato-20. Como otro ejemplo de realización, la composición comprende aproximadamente de 10 mM a 20 mM de acetato con un pH de 4,5 mM a 5,5 mM, 150 mM a 270 mM de sacarosa, 50 mM a 130 mM de NaCl y 0,01% a 0,05% en v/v de polisorbato-20. Por ejemplo, la composición comprende aproximadamente 20 mM de acetato con un pH de 5,3 mM, 220 mM de sacarosa, 40 mM de NaCl y 0,02% de polisorbato-20.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden polisorbato (p. ej., polisorbato-20), sacarosa, glicina, cloruro de sodio y un amortiguador de fosfato. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden polisorbato (p. ej., polisorbato-20), sacarosa, glicina y un amortiguador de fosfato. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden polisorbato-20, sacarosa, glicina y un amortiguador de fosfato. El pH de la

composición puede ser de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0 o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0. En un ejemplo de realización, la composición comprende aproximadamente de 10 mM a 20 mM de fosfato con un pH de 6,0 mM a 7,0 mM, 75 mM a 100 mM de glicina, 100 mM a 270 mM de sacarosa y 0,01% a 0,05% en v/v polisorbato-20. Por ejemplo, la composición comprende aproximadamente 20 mM de fosfato con un pH de 6,5 mM, aproximadamente 85 mM de glicina, aproximadamente 146 mM de sacarosa y aproximadamente 0,02% de polisorbato-20. Como otro ejemplo de realización, la composición comprende aproximadamente de 10 mM a 20 mM de fosfato con un pH de 6,0 mM a 7,0 mM, 75 mM a 100 mM de glicina, 2% a 8% (p/v) de sacarosa y 0,01% a 0,05% v/v de polisorbato-20. Por ejemplo, la composición comprende aproximadamente 20 mM de acetato con un pH de 6,5 mM, 5% (p/v) de sacarosa, 85 mM de glicina y 0,02% de polisorbato-20.

En una realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento a una concentración de aproximadamente 200 mg/mL, 20 mM de acetato de sodio, 220 mM de sacarosa, 40 mM de NaCl y 0,02% de polisorbato-20 con un pH de 5,3. En otra realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento a una concentración de aproximadamente 100 mg/mL, 20 mM de acetato de sodio, 220 mM de sacarosa, 40 mM de NaCl y 0,02% de polisorbato-20 con un pH de 5,3. En otra realización, se da a conocer en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento a una concentración de aproximadamente 60 mg/mL, 20 mM de fosfato de sodio, 5% de sacarosa, 85 mM de glicina y 0,02% de polisorbato-20 con un pH de 5,3. En una realización, se da a conocer en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento a una concentración descrita en el presente documento, 20 mM de acetato de sodio, 220 mM de sacarosa, 40 mM de NaCl y 0,02% de polisorbato-20 con un pH de 5,3. En otra realización, se da a conocer en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo anti-TL1A

proporcionado en el presente documento a una concentración descrita en el presente documento, 20 mM de acetato de sodio, 220 mM de sacarosa, 40 mM de NaCl y 0,02% de polisorbato-20 con un pH de 5,3. En otra realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento a una concentración descrita en el presente documento, 20 mM de acetato de sodio, 5% de sacarosa, 85 mM de glicina y 0,02% de polisorbato-20 con un pH de 5,3. En una realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento a una concentración de aproximadamente 150 mg a 250 mg/ml, 20 mM de acetato de sodio, 220 mM de sacarosa, 40 mM de NaCl y 0,02% de polisorbato-20 con un pH de 5,3. En otra realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento a una concentración de aproximadamente 100 mg a 200 mg/ml, 20 mM de acetato de sodio, 220 mM de sacarosa, 40 mM de NaCl y 0,02% de polisorbato-20 con un pH de 5,3. En una realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento a una concentración de aproximadamente 50 mg a 100 mg/ml, 20 mM de fosfato de sodio, 5% de sacarosa, 85 mM de glicina y 0,02% de polisorbato-20 con un pH de 5,3.

Para varias realizaciones de la composición proporcionada en el presente documento, incluidas en esta Sección (Sección 4.5), por ejemplo las de los párrafos anteriores), se dan a conocer además otras realizaciones de los anticuerpos anti-TL1A, incluidas realizaciones con CDR ejemplares, secuencias estructurales, secuencias de región constante, mutaciones Fc, regiones variables, regiones Fc y otras propiedades en la Sección 4.2; se dan a conocer ensayos para el cribado, el análisis y la validación de los anticuerpos anti-TL1A en la Sección 4.3; en la Sección 4.4, se dan a conocer métodos para generar, mejorar, mutar, clonar, expresar y aislar los anticuerpos anti-TL1A; en la Sección 4.6se describen y dan a conocer métodos para utilizar la composición; en la Sección 4.6 y en esta Sección (Sección 4.5) se dan a conocer varias dosis o pautas posológicas para utilizar la composición farmacéutica;

otras realizaciones específicas y validadas para los anticuerpos anti-TL1A así como los métodos para utilizar estas mismas se dan a conocer en la Sección 5. Como tal, la divulgación proporciona las diversas combinaciones de los anticuerpos anti-TL1A, las composiciones farmacéuticas de tales anticuerpos anti-TL1A, las dosis o pautas posológicas de dosificación para utilizar tales composiciones farmacéuticas de anticuerpos anti-TL1A, los métodos para generar los anticuerpos anti-TL1A, los métodos para ensayar los anticuerpos anti-TL1A y los métodos para utilizar los anticuerpos anti-TL1A para el tratamiento.

4.6 Métodos de tratamiento

La divulgación afirma que los anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno y las composiciones farmacéuticas de estos dados a conocer en el presente documento pueden utilizarse en un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria en un sujeto mediante la administración de anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno o las composiciones farmacéuticas de estos descritas en el presente documento al sujeto. Más específicamente, los anticuerpos anti-TL1A o los fragmentos de unión a antígeno y las composiciones farmacéuticas de estos dados a conocer en el presente documento pueden utilizarse en un método para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal (“IBD”) en un sujeto mediante la administración de los anticuerpos anti-TL1A o los fragmentos de unión a antígeno o las composiciones farmacéuticas de estos descritos en el presente documento al sujeto. En varias realizaciones, la IBD es la enfermedad de Crohn (CD) y/o colitis ulcerosa (UC).

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para neutralizar TL1A monomérico y TL1A trimérico en un sujeto que comprende (a) administrar una dosis eficaz de anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno al sujeto, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une a ambos TL1A monomérico y TL1A trimérico, y donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno bloquea la interacción de TL1A con DR3. En determinadas realizaciones, el sujeto padece IBD. En algunas realizaciones, la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto se reduce por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD.

“Neutralizar” TL1A se refiere a la unión a TL1A de tal modo que el receptor funcional, DR3, no

puede unirse más a TL1A y/o señalar por medio de la ligación con TL1A. Como tal, un anticuerpo anti-TL1A que bloquea la unión de TL1A a DR3 también neutraliza DR3.

En otro aspecto, se da a conocer en el presente documento un método para reducir la concentración de TL1A en un tejido enfermo en un sujeto con enfermedad inflamatoria intestinal ("IBD") que comprende (a) administrar una dosis eficaz de anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno al sujeto, lo que reduce, en consecuencia, la concentración de TL1A en el tejido enfermo en el sujeto por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente de un sujeto de control sin IBD.

En otro aspecto más, se da a conocer en el presente documento un método para tratar la IBD en un sujeto que lo necesita, que comprende (a) administrar un anticuerpo anti-TL1A o un fragmento de unión a antígeno al sujeto, donde el anticuerpo anti-TL1A o el fragmento de unión a antígeno se administra a una dosis eficaz de tal modo que la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto después del paso (a) está por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD.

En un aspecto más, se da a conocer en el presente documento un método para tratar la IBD en un sujeto que lo necesita, que comprende (a) administrar un anticuerpo anti-TL1A o un fragmento de unión a antígeno al sujeto, donde el anticuerpo anti-TL1A o el fragmento de unión a antígeno se administra a una dosis eficaz de tal modo que la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto después del paso (a) está por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente de un sujeto de control sin IBD.

En algunas realizaciones de los varios métodos dados a conocer en el presente documento, incluidas en esta Sección (Sección 4.6), el tejido enfermo comprende o consiste en un tejido del intestino. En algunas realizaciones de los varios métodos dados a conocer en el presente documento, incluidas en esta Sección (Sección 4.6), el tejido enfermo comprende o consiste en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más tejidos del intestino. En algunas realizaciones de los varios métodos dados a conocer en el presente documento, incluidas en esta Sección (Sección 4.6), el tejido correspondiente o tejido de referencia comprende o consiste en un tejido del intestino. En algunas realizaciones de los varios métodos proporcionados en el presente documento,

incluidas en esta Sección (Sección 4.6), el tejido correspondiente o el tejido de referencia comprende o consiste en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más tejidos del intestino.

La dosis eficaz utilizada en los métodos dados a conocer en el presente documento, incluidos los métodos dados a conocer en esta Sección (Sección 4.6), pueden ser o incluir varias pautas posológicas. En algunas realizaciones de los métodos dados a conocer en el presente documento, incluidos los métodos dados a conocer en esta Sección (Sección 4.6), la dosis eficaz comprende una pauta posológica de inducción. En determinadas realizaciones, la dosis eficaz consiste en una pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones más, la dosis eficaz comprende una pauta posológica de mantenimiento. En determinadas realizaciones más, la dosis eficaz consiste en una pauta posológica de inducción y una pauta posológica de mantenimiento. En una realización, la dosis eficaz consiste en una pauta posológica de inducción y una pauta posológica de mantenimiento. En algunas otras realizaciones, la pauta posológica de mantenimiento se administra en un paso de mantenimiento como se describe además a continuación.

Los métodos se dieron a conocer en el presente documento, incluidos en la Sección (Sección 4.6), pueden incluir pasos adicionales. En algunas realizaciones de los métodos dados a conocer en el presente documento, incluidos los métodos dados a conocer en esta Sección (Sección 4.6), los métodos comprenden además (c) mantener TL1A en el tejido enfermo del sujeto a una concentración por debajo de la concentración de TL1A en el tejido correspondiente en el sujeto de control. En determinadas realizaciones, el TL1A en el tejido enfermo en el sujeto se mantiene con una pauta posológica de mantenimiento del anticuerpo anti-TL1A o de un fragmento de unión a antígeno. En algunas realizaciones, el TL1A en el tejido enfermo en el sujeto se mantiene en el paso (c) con una pauta posológica de mantenimiento del anticuerpo anti-TL1A o de un fragmento de unión a antígeno. En determinadas realizaciones, la pauta posológica de mantenimiento se administra después de la pauta posológica de inducción.

La divulgación afirma que la pauta posológica de inducción y el esquema de mantenimiento en los métodos dados a conocer en el presente documento, incluidos en esta Sección

(Sección 4.6), pueden ser idénticos o diferentes en varios aspectos. En una realización de los métodos dados a conocer en el presente documento, incluida en esta Sección (Sección 4.6), la pauta posológica de inducción y la pauta posológica de mantenimiento son idénticos. En otra realización, la pauta posológica de inducción y la pauta posológica de mantenimiento son diferentes entre sí. En una realización más, el régimen posológico de inducción comprende dosis del anticuerpo anti-TL1A o un fragmento de unión a antígeno mayor que la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización más, la pauta posológica de inducción comprende dosis del anticuerpo anti-TL1A o el fragmento de unión a antígeno 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20,

Conforme se describe arriba y a continuación, los varios métodos dados a conocer en el presente documento pueden reducir la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto por debajo de la concentración de TL1A en el tejido correspondiente en un sujeto de control sin la IBD. Como alternativa, los varios métodos dados a conocer en el presente documento pueden reducir la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto por debajo de una concentración de TL1A de referencia (p. ej., una concentración de referencia). Además, los varios métodos dados a conocer en el presente documento pueden reducir la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto por debajo de la concentración de TL1A en un tejido de referencia en un sujeto de control sin la IBD. Conforme se desprende de la descripción arriba, el tejido enfermo es un paciente con IBD produce en exceso TL1A, que contribuye a la causa, fenotipos y/o síntomas del paciente con IBD. Los varios métodos dados a conocer en el presente documento reducen la concentración de TL1A en los tejidos enfermos del sujeto por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin IBD, mientras que los tejidos enfermos (p. ej., determinadas células en los tejidos enfermos) del sujeto producen en exceso TL1A. Tal reducción de la concentración de TL1A en los tejidos enfermos en el sujeto a por debajo (I) de una concentración de TL1A de referencia o (II) la concentración de TL1A en un tejido correspondiente o un tejido de referencia en un sujeto de control sin la IBD, mientras que el

tejido enfermo del sujeto produce en exceso TL1A, también puede referirse como cobertura. Por ejemplo, una cobertura o cobertura de 100 veces de sobreproducción de TL1A significa que la concentración de TL1A en los tejidos enfermos del sujeto se reduce por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente o un tejido de referencia en un sujeto de control sin IBD, mientras que el tejido enfermo produce en exceso TL1A hasta 100 veces en comparación con el tejido correspondiente o el tejido de referencia en un sujeto de control sin IBD.

Por consiguiente, en algunas realizaciones de los métodos dados a conocer en el presente documento, incluidas en esta Sección (Sección 4.6), el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 50, hasta 55, hasta 60, hasta 65, hasta 70, hasta 75, hasta 80, hasta 85, hasta 90, hasta 95, hasta 100, hasta 105, hasta 110, hasta 115, hasta 120, hasta 125, hasta 130, hasta 135, hasta 140, hasta 145, hasta 150, hasta 155, hasta 160, hasta 165, hasta 170, hasta 175, hasta 180, hasta 185, hasta 190, hasta 195, hasta 200 o hasta más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En determinadas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100, aproximadamente 105, aproximadamente 110, aproximadamente 115, aproximadamente 120, aproximadamente 125, aproximadamente 130, aproximadamente 135, aproximadamente 140, aproximadamente 145, aproximadamente 150, aproximadamente 155, aproximadamente 160, aproximadamente 165, aproximadamente 170, aproximadamente 175, aproximadamente 180, aproximadamente 185, aproximadamente 190, aproximadamente 195, aproximadamente 200 o aproximadamente más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 20 a 50, 20 a 55, 20 a 60, 20 a 65, 20 a 70, 20 a 75, 20 a 80, 20 a 85, 20 a 90, 20 a 95, 20 a 100, 20 a 105, 20 a 110, 20 a 115, 20 a 120, 20 a 125, 20 a 130, 20 a 135, 20 a 140, 20 a 145, 20 a 150, 20 a 155, 20 a 160, 20 a 165, 20 a 170, 20 a 175, 20 a 180, 20 a 185, 20 a 190, 20 a 195, 20 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de

control. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 30 a 50, 30 a 55, 30 a 60, 30 a 65, 30 a 70, 30 a 75, 30 a 80, 30 a 85, 30 a 90, 30 a 95, 30 a 100, 30 a 105, 30 a 110, 30 a 115, 30 a 120, 30 a 125, 30 a 130, 30 a 135, 30 a 140, 30 a 145, 30 a 150, 30 a 155, 30 a 160, 30 a 165, 30 a 170, 30 a 175, 30 a 180, 30 a 185, 30 a 190, 30 a 195, 30 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 40 a 50, 40 a 55, 40 a 60, 40 a 65, 40 a 70, 40 a 75, 40 a 80, 40 a 85, 40 a 90, 40 a 95, 40 a 100, 40 a 105, 40 a 110, 40 a 115, 40 a 120, 40 a 125, 40 a 130, 40 a 135, 40 a 140, 40 a 145, 40 a 150, 40 a 155, 40 a 160, 40 a 165, 40 a 170, 40 a 175, 40 a 180, 40 a 185, 40 a 190, 40 a 195, 40 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 50 a 55, 50 a 60, 50 a 65, 50 a 70, 50 a 75, 50 a 80, 50 a 85, 50 a 90, 50 a 95, 50 a 100, 50 a 105, 50 a 110, 50 a 115, 50 a 120, 50 a 125, 50 a 130, 50 a 135, 50 a 140, 50 a 145, 50 a 150, 50 a 155, 50 a 160, 50 a 165, 50 a 170, 50 a 175, 50 a 180, 50 a 185, 50 a 190, 50 a 195, 50 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 60 a 65, 60 a 70, 60 a 75, 60 a 80, 60 a 85, 60 a 90, 60 a 95, 60 a 100, 60 a 105, 60 a 110, 60 a 115, 60 a 120, 60 a 125, 60 a 130, 60 a 135, 60 a 140, 60 a 145, 60 a 150, 60 a 155, 60 a 160, 60 a 165, 60 a 170, 60 a 175, 60 a 180, 60 a 185, 60 a 190, 60 a 195, 60 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En una realización específica, el tejido enfermo del sujeto produce hasta o aproximadamente 50 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En otra realización específica, el tejido enfermo del sujeto produce hasta o aproximadamente 60 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En una realización específica, el tejido enfermo del sujeto produce hasta o aproximadamente 70 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En otra realización específica, el tejido enfermo del sujeto produce hasta o aproximadamente 80 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En una realización específica, el tejido enfermo del

sujeto produce hasta o aproximadamente 90 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En otra realización específica, el tejido enfermo del sujeto produce hasta o aproximadamente 100 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En una realización específica, el tejido enfermo del sujeto produce hasta o aproximadamente 110 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En otra realización específica, el tejido enfermo del sujeto produce hasta o aproximadamente 120 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En otra realización específica más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 130 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En una realización más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 140 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 150 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 160 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En una realización más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 170 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En otra realización específica más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 180 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 190 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 200 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce en exceso TL1A conforme se describe en este párrafo durante la pauta posológica de inducción. En algunas otras realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce en exceso TL1A conforme se describe en este párrafo antes de la administración de la dosis eficaz. En determinadas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce en exceso TL1A

conforme se describe en este párrafo en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. Conforme se desprende de la descripción, el tejido enfermo puede producir en exceso TL1A por medio de cualquier combinación de la producción en exceso en veces, el tiempo y la duración conforme se describe en el presente documento. Conforme se desprende de la descripción arriba, al dar a conocer las reducciones de TL1A en el tejido enfermo en este párrafo con los métodos, la divulgación también establece que el método proporcionada en el presente documento puede cubrir la producción excesiva de TL1A, para la producción en veces, el tiempo y/o la duración con la dosis eficaz o la pauta posológica de inducción, conforme se describe en este párrafo.

Más específicamente, en algunas realizaciones de los métodos dados a conocer en el presente documento, incluidas en esta Sección (Sección 4.6), el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 50, hasta 55, hasta 60, hasta 65, hasta 70, hasta 75, hasta 80, hasta 85, hasta 90, hasta 95, hasta 100, hasta 105, hasta 110, hasta 115, hasta 120, hasta 125, hasta 130, hasta 135, hasta 140, hasta 145, hasta 150, hasta 155, hasta 160, hasta 165, hasta 170, hasta 175, hasta 180, hasta 185, hasta 190, hasta 195, hasta 200 o hasta más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En determinadas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100, aproximadamente 105, aproximadamente 110, aproximadamente 115, aproximadamente 120, aproximadamente 125, aproximadamente 130, aproximadamente 135, aproximadamente 140, aproximadamente 145, aproximadamente 150, aproximadamente 155, aproximadamente 160, aproximadamente 165, aproximadamente 170, aproximadamente 175, aproximadamente 180, aproximadamente 185, aproximadamente 190, aproximadamente 195, aproximadamente 200 o aproximadamente más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 20 a 50, 20 a 55, 20 a 60, 20 a 65, 20 a 70, 20 a 75, 20 a 80, 20 a 85, 20 a 90,

20 a 95, 20 a 100, 20 a 105, 20 a 110, 20 a 115, 20 a 120, 20 a 125, 20 a 130, 20 a 135, 20 a 140, 20 a 145, 20 a 150, 20 a 155, 20 a 160, 20 a 165, 20 a 170, 20 a 175, 20 a 180, 20 a 185, 20 a 190, 20 a 195, 20 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 30 a 50, 30 a 55, 30 a 60, 30 a 65, 30 a 70, 30 a 75, 30 a 80, 30 a 85, 30 a 90, 30 a 95, 30 a 100, 30 a 105, 30 a 110, 30 a 115, 30 a 120, 30 a 125, 30 a 130, 30 a 135, 30 a 140, 30 a 145, 30 a 150, 30 a 155, 30 a 160, 30 a 165, 30 a 170, 30 a 175, 30 a 180, 30 a 185, 30 a 190, 30 a 195, 30 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 40 a 50, 40 a 55, 40 a 60, 40 a 65, 40 a 70, 40 a 75, 40 a 80, 40 a 85, 40 a 90, 40 a 95, 40 a 100, 40 a 105, 40 a 110, 40 a 115, 40 a 120, 40 a 125, 40 a 130, 40 a 135, 40 a 140, 40 a 145, 40 a 150, 40 a 155, 40 a 160, 40 a 165, 40 a 170, 40 a 175, 40 a 180, 40 a 185, 40 a 190, 40 a 195, 40 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 50 a 55, 50 a 60, 50 a 65, 50 a 70, 50 a 75, 50 a 80, 50 a 85, 50 a 90, 50 a 95, 50 a 100, 50 a 105, 50 a 110, 50 a 115, 50 a 120, 50 a 125, 50 a 130, 50 a 135, 50 a 140, 50 a 145, 50 a 150, 50 a 155, 50 a 160, 50 a 165, 50 a 170, 50 a 175, 50 a 180, 50 a 185, 50 a 190, 50 a 195, 50 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 60 a 65, 60 a 70, 60 a 75, 60 a 80, 60 a 85, 60 a 90, 60 a 95, 60 a 100, 60 a 105, 60 a 110, 60 a 115, 60 a 120, 60 a 125, 60 a 130, 60 a 135, 60 a 140, 60 a 145, 60 a 150, 60 a 155, 60 a 160, 60 a 165, 60 a 170, 60 a 175, 60 a 180, 60 a 185, 60 a 190, 60 a 195, 60 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 50 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto

produce hasta o aproximadamente 60 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 70 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 80 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 90 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 100 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 110 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 120 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En otra realización específica más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 130 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En una realización más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 140 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 150 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 160 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En una realización más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 170 veces de TL1A en comparación

con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En otra realización específica más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 180 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 190 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 200 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de inducción. Conforme se desprende de la descripción arriba, al dar a conocer las reducciones de TL1A en el tejido enfermo en este párrafo con los métodos, la divulgación también establece que el método dado a conocer en el presente documento puede cubrir la producción excesiva de TL1A, para la producción en veces, el tiempo y/o la duración con la dosis eficaz o la pauta posológica de inducción, conforme se describe en este párrafo.

De manera similar, en algunas realizaciones de los métodos dados a conocer en el presente documento, incluidas en esta Sección (Sección 4.6), el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 50, hasta 55, hasta 60, hasta 65, hasta 70, hasta 75, hasta 80, hasta 85, hasta 90, hasta 95, hasta 100, hasta 105, hasta 110, hasta 115, hasta 120, hasta 125, hasta 130, hasta 135, hasta 140, hasta 145, hasta 150, hasta 155, hasta 160, hasta 165, hasta 170, hasta 175, hasta 180, hasta 185, hasta 190, hasta 195, hasta 200 o hasta más veces de TL1A en comparación con el tejido en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En determinadas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100, aproximadamente 105, aproximadamente 110, aproximadamente 115, aproximadamente 120, aproximadamente 125, aproximadamente 130, aproximadamente 135, aproximadamente 140, aproximadamente 145, aproximadamente 150, aproximadamente 155, aproximadamente 160, aproximadamente 165, aproximadamente 170, aproximadamente 175, aproximadamente 180, aproximadamente 185, aproximadamente 190,

aproximadamente 195, aproximadamente 200 o aproximadamente más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 20 a 50, 20 a 55, 20 a 60, 20 a 65, 20 a 70, 20 a 75, 20 a 80, 20 a 85, 20 a 90, 20 a 95, 20 a 100, 20 a 105, 20 a 110, 20 a 115, 20 a 120, 20 a 125, 20 a 130, 20 a 135, 20 a 140, 20 a 145, 20 a 150, 20 a 155, 20 a 160, 20 a 165, 20 a 170, 20 a 175, 20 a 180, 20 a 185, 20 a 190, 20 a 195, 20 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 30 a 50, 30 a 55, 30 a 60, 30 a 65, 30 a 70, 30 a 75, 30 a 80, 30 a 85, 30 a 90, 30 a 95, 30 a 100, 30 a 105, 30 a 110, 30 a 115, 30 a 120, 30 a 125, 30 a 130, 30 a 135, 30 a 140, 30 a 145, 30 a 150, 30 a 155, 30 a 160, 30 a 165, 30 a 170, 30 a 175, 30 a 180, 30 a 185, 30 a 190, 30 a 195, 30 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 40 a 50, 40 a 55, 40 a 60, 40 a 65, 40 a 70, 40 a 75, 40 a 80, 40 a 85, 40 a 90, 40 a 95, 40 a 100, 40 a 105, 40 a 110, 40 a 115, 40 a 120, 40 a 125, 40 a 130, 40 a 135, 40 a 140, 40 a 145, 40 a 150, 40 a 155, 40 a 160, 40 a 165, 40 a 170, 40 a 175, 40 a 180, 40 a 185, 40 a 190, 40 a 195, 40 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 50 a 55, 50 a 60, 50 a 65, 50 a 70, 50 a 75, 50 a 80, 50 a 85, 50 a 90, 50 a 95, 50 a 100, 50 a 105, 50 a 110, 50 a 115, 50 a 120, 50 a 125, 50 a 130, 50 a 135, 50 a 140, 50 a 145, 50 a 150, 50 a 155, 50 a 160, 50 a 165, 50 a 170, 50 a 175, 50 a 180, 50 a 185, 50 a 190, 50 a 195, 50 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 60 a 65, 60 a 70, 60 a 75, 60 a 80, 60 a 85, 60 a 90, 60 a 95, 60 a 100, 60 a 105, 60 a 110, 60 a 115, 60 a 120, 60 a 125, 60 a 130, 60 a 135, 60 a 140, 60 a 145, 60 a 150, 60 a 155, 60 a 160, 60 a 165, 60 a 170, 60 a 175, 60 a 180, 60 a 185, 60 a 190, 60 a 195, 60 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto

de control antes de la pauta posológica de inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 50 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 60 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 70 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 80 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 90 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 100 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 110 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 120 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En otra realización específica más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 130 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En una realización más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 140 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 150 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción.

En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 160 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En una realización más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 170 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En otra realización específica más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 180 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 190 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 200 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de inducción. Conforme se desprende de la descripción arriba, al dar a conocer las reducciones de TL1A en el tejido enfermo en este párrafo con los métodos, la divulgación también establece que el método dado a conocer en el presente documento puede cubrir la producción excesiva de TL1A, para la producción en veces, el tiempo y/o la duración con la dosis eficaz o la pauta posológica de inducción, conforme se describe en este párrafo.

Como alternativa, en algunas realizaciones de los métodos dados a conocer en el presente documento, incluidas en esta Sección (Sección 4.6), el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 50, hasta 55, hasta 60, hasta 65, hasta 70, hasta 75, hasta 80, hasta 85, hasta 90, hasta 95, hasta 100, hasta 105, hasta 110, hasta 115, hasta 120, hasta 125, hasta 130, hasta 135, hasta 140, hasta 145, hasta 150, hasta 155, hasta 160, hasta 165, hasta 170, hasta 175, hasta 180, hasta 185, hasta 190, hasta 195, hasta 200 o hasta más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En determinadas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100,

aproximadamente 105, aproximadamente 110, aproximadamente 115, aproximadamente 120, aproximadamente 125, aproximadamente 130, aproximadamente 135, aproximadamente 140, aproximadamente 145, aproximadamente 150, aproximadamente 155, aproximadamente 160, aproximadamente 165, aproximadamente 170, aproximadamente 175, aproximadamente 180, aproximadamente 185, aproximadamente 190, aproximadamente 195, aproximadamente 200 o aproximadamente más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 20 a 50, 20 a 55, 20 a 60, 20 a 65, 20 a 70, 20 a 75, 20 a 80, 20 a 85, 20 a 90, 20 a 95, 20 a 100, 20 a 105, 20 a 110, 20 a 115, 20 a 120, 20 a 125, 20 a 130, 20 a 135, 20 a 140, 20 a 145, 20 a 150, 20 a 155, 20 a 160, 20 a 165, 20 a 170, 20 a 175, 20 a 180, 20 a 185, 20 a 190, 20 a 195, 20 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 30 a 50, 30 a 55, 30 a 60, 30 a 65, 30 a 70, 30 a 75, 30 a 80, 30 a 85, 30 a 90, 30 a 95, 30 a 100, 30 a 105, 30 a 110, 30 a 115, 30 a 120, 30 a 125, 30 a 130, 30 a 135, 30 a 140, 30 a 145, 30 a 150, 30 a 155, 30 a 160, 30 a 165, 30 a 170, 30 a 175, 30 a 180, 30 a 185, 30 a 190, 30 a 195, 30 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 40 a 50, 40 a 55, 40 a 60, 40 a 65, 40 a 70, 40 a 75, 40 a 80, 40 a 85, 40 a 90, 40 a 95, 40 a 100, 40 a 105, 40 a 110, 40 a 115, 40 a 120, 40 a 125, 40 a 130, 40 a 135, 40 a 140, 40 a 145, 40 a 150, 40 a 155, 40 a 160, 40 a 165, 40 a 170, 40 a 175, 40 a 180, 40 a 185, 40 a 190, 40 a 195, 40 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 50 a 55, 50 a 60, 50 a 65, 50 a 70, 50 a 75, 50 a 80, 50 a 85, 50 a 90, 50 a 95, 50 a 100, 50 a 105, 50 a 110, 50 a 115, 50 a 120, 50 a 125, 50 a 130, 50 a 135, 50 a 140, 50 a 145, 50 a 150, 50 a 155, 50 a 160, 50 a 165, 50 a 170, 50 a 175, 50 a 180, 50 a 185, 50

a 190, 50 a 195, 50 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce 60 a 65, 60 a 70, 60 a 75, 60 a 80, 60 a 85, 60 a 90, 60 a 95, 60 a 100, 60 a 105, 60 a 110, 60 a 115, 60 a 120, 60 a 125, 60 a 130, 60 a 135, 60 a 140, 60 a 145, 60 a 150, 60 a 155, 60 a 160, 60 a 165, 60 a 170, 60 a 175, 60 a 180, 60 a 185, 60 a 190, 60 a 195, 60 a 200 o más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio esquema posológico por inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 50 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio esquema posológico por inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 60 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio esquema posológico por inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 70 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio esquema posológico por inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 80 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio esquema posológico por inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 90 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio esquema posológico por inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 100 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio esquema posológico por inducción. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 110 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o

6 semanas del inicio esquema posológico por inducción. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 120 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio esquema posológico por inducción. En otra realización específica más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 130 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En una realización más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 140 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 150 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 160 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En una realización más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 170 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En otra realización específica más, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 180 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 190 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 200 veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas del inicio de la pauta posológica de inducción. Conforme se desprende de la descripción arriba, al dar a conocer las reducciones de TL1A en el tejido enfermo en este

párrafo con los métodos, la divulgación también establece que el método dado a conocer en el presente documento puede cubrir la producción excesiva de TL1A, para la producción en veces, el tiempo y/o la duración con la dosis eficaz o la pauta posológica de inducción, conforme se describe en este párrafo.

La pauta posológica de inducción puede comprender una o más administraciones del anticuerpo anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno para reducir la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto. En una realización de los métodos dados a conocer en el presente documento, incluida en esta Sección (Sección 4.6), la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 150 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 200 mg/dosis. En otra realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 250 mg/dosis. En una realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 300 mg/dosis. En otra realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 350 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 400 mg/dosis. En otra realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 450 mg/dosis. En otra realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 500 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo

anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 550 mg/dosis. En otra realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 600 mg/dosis. En otra realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 650 mg/dosis. En una realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 700 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 750 mg/dosis. En otra realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 800 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 850 mg/dosis. En una realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 900 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 950 mg/dosis. En otra realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1000 mg/dosis. En otra realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1100 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1200 mg/dosis. En otra realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1250 mg/dosis. En una realización más, la pauta posológica de inducción comprende una

administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1300 mg/dosis. En otra realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1400 mg/dosis. En otra realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1500 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1600 mg/dosis. En otra realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1700 mg/dosis. En una realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1750 mg/dosis. En otra realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1800 mg/dosis. En otra realización más, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 1900 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende una administración de una sola vez del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno con aproximadamente 2000 mg/dosis.

Alternativamente, la pauta posológica de inducción puede comprender varias administraciones del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más administraciones del anticuerpo anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno. En otra realización, la pauta posológica de inducción comprende la administración de aproximadamente 2000, 1950, 1900, 1850, 1800, 1750, 1700, 1650, 1600, 1550, 1500, 1450, 1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200 o 150 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende la administración de 200 a 2000, 200 a 1950, 200 a 1900,

200 a 1850, 200 a 1800, 200 a 1750, 200 a 1700, 200 a 1650, 200 a 1600, 200 a 1550, 200 a 1500, 200 a 1450, 200 a 1400, 200 a 1350, 200 a 1300, 200 a 1250, 200 a 1200, 200 a 1150, 200 a 1000, 200 a 950, 200 a 900, 200 a 850, 200 a 800, 200 a 750, 200 a 700, 200 a 650, 200 a 600, 200 a 550, 200 a 500, 200 a 450, 200 a 400, 200 a 350, 200 a 300 o 200 a 250 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende la administración de 100 a 2000, 100 a 1950, 100 a 1900, 100 a 1850, 100 a 1800, 100 a 1750, 100 a 1700, 100 a 1650, 100 a 1600, 100 a 1550, 100 a 1500, 100 a 1450, 100 a 1400, 100 a 1350, 100 a 1300, 100 a 1250, 100 a 1200, 100 a 1150, 100 a 1000, 100 a 950, 100 a 900, 100 a 850, 100 a 800, 100 a 750, 100 a 700, 100 a 650, 100 a 600, 100 a 550, 100 a 500, 100 a 450, 100 a 400, 100 a 350, 100 a 300 o 100 a 250 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende la administración de 300 a 2000, 300 a 1950, 300 a 1900, 300 a 1850, 300 a 1800, 300 a 1750, 300 a 1700, 300 a 1650, 300 a 1600, 300 a 1550, 300 a 1500, 300 a 1450, 300 a 1400, 300 a 1350, 300 a 1300, 300 a 1250, 300 a 1200, 300 a 1150, 300 a 1000, 300 a 950, 300 a 900, 300 a 850, 300 a 800, 300 a 750, 300 a 700, 300 a 650, 300 a 600, 300 a 550, 300 a 500, 300 a 450, 300 a 400 o 300 a 350 mg/dosis. En otra realización, la pauta posológica de inducción comprende la administración una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas. En otra realización, la pauta posológica de inducción comprende la administración una vez cada 1, 2, 3 o 4 semanas para las primeras 2 administraciones y luego una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas para el resto de la pauta posológica de inducción. En una realización, la pauta posológica de inducción comprende la administración en la semana 0 y la semana 2 para las 2 primeras administraciones y luego una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas para el resto de la pauta posológica de inducción. En otra realización, la duración de la pauta posológica de inducción es más corto que la duración de la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización, la pauta posológica de inducción continúa por 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más semanas. La divulgación da a conocer además que la pauta posológica de inducción puede comprender cualquier combinación de la cantidad de la dosis, la frecuencia de la dosis, el número de administraciones y/o la duración de la pauta posológica de inducción. En consecuencia y

como ejemplo, en algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción puede comprender la administración de aproximadamente 2000, 1950, 1900, 1850, 1800, 1750, 1700, 1650, 1600, 1550, 1500, 1450, 1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, o 200 mg/dosis para administraciones en la semana 0 y la semana 2 para las primeras 2 administraciones y luego una vez cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 semanas, por una duración de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más semanas para la pauta posológica de inducción. De forma similar, en algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción puede comprender la administración de aproximadamente 2000, 1950, 1900, 1850, 1800, 1750, 1700, 1650, 1600, 1550, 1500, 1450, 1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, o 200 mg/dosis para administraciones en la semana 0 y la semana 2 para las primeras 2 administraciones y luego la administración de aproximadamente 1500, 1450, 1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, o 150 mg/dosis una vez cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 semanas, por una duración de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más semanas para la pauta posológica de inducción.

Específicamente, en algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 0,

aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis

en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1000 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente

750 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 10. En algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción comprende administraciones de aproximadamente 1500 mg/dosis en la semana 0, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 2, aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 6 y aproximadamente 750 mg/dosis en la semana 10.

En una realización, la duración de la pauta posológica de inducción es más corto que la duración de la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización, la pauta posológica de inducción continúa por 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 semanas. En otra realización, la pauta posológica de inducción continúa por 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. En otra realización, la pauta posológica de inducción continúa por 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de inducción continúa por 9 semanas. En una realización, la pauta posológica de inducción continúa por 10 semanas. En una realización, la pauta posológica de inducción continúa por 11 semanas. En una realización, la pauta posológica de inducción continúa por 12 semanas.

Según se utiliza en el presente documento, la semana 0 significa el día 1 de la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno. La semana 0 de la pauta posológica de inducción significa el día 1 de la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno en la pauta posológica de inducción. La semana 0 de la pauta posológica de mantenimiento significa el día 1 de la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno en la pauta posológica de mantenimiento.

La divulgación establece que el tejido enfermo en el sujeto puede sobreproducir y/o continuar sobreproduciendo (p. ej., las células en el tejido enfermo sobreexpresan) TL1A después de la pauta posológica de inducción. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la divulgación da a conocer además una pauta posológica de mantenimiento para los diversos métodos proporcionados en el presente documento para mantener TL1A en el tejido enfermo en el sujeto a una concentración inferior a la concentración de TL1A en el tejido correspondiente en el sujeto de control sin IBD. En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden además una pauta posológica de mantenimiento para mantener TL1A en el tejido enfermo en el sujeto a una concentración inferior a la concentración de TL1A en el tejido de referencia en el sujeto de control sin IBD. En algunas otras realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden además una pauta posológica de mantenimiento para mantener TL1A en el tejido enfermo en el sujeto a una concentración inferior a la cantidad de TL1A de referencia (p. ej., una concentración de referencia).

Como se describe en el presente documento, la concentración de TL1A en el tejido enfermo del sujeto se reduce por debajo de (I) una concentración de referencia de TL1A o (II) la concentración de TL1A en un tejido correspondiente o un tejido de referencia en un sujeto de control sin IBD, mientras que los tejidos enfermos (p. ej., ciertas células en los tejidos enfermos) del sujeto sobreproducen TL1A. En consecuencia, la reducción del TL1A en el tejido enfermo puede mantenerse en o durante cualquiera o todo el tiempo de la pauta posológica de mantenimiento, mientras que los tejidos enfermos (p. ej., ciertas células en los tejidos enfermos) del sujeto sobreproducen TL1A en varias concentraciones de sobreproducción. En algunas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, incluida esta Sección (Sección 4.6), el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 10, hasta 15, hasta 20, hasta 25, hasta 30, hasta 35, hasta 40, hasta 45, hasta 50, hasta 55, hasta 60, hasta 65, hasta 70, hasta 75, hasta 80, hasta 85, hasta 90, hasta 95, hasta 100 o hasta más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En determinadas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto

produce aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100 o más veces TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 10 a 15, 10 a 20, 10 a 25, 10 a 30, 10 a 35, 10 a 40, 10 a 45, 10 a 50, 10 a 50, 10 a 55, 10 a 60, 10 a 65, 10 a 70, 10 a 75, 10 a 80, 10 a 85, 10 a 90, 10 a 95, 10 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 20 a 25, 20 a 30, 20 a 35, 20 a 40, 20 a 45, 20 a 50, 20 a 50, 20 a 55, 20 a 60, 20 a 65, 20 a 70, 20 a 75, 20 a 80, 20 a 85, 20 a 90, 20 a 95, 20 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 30 a 35, 30 a 40, 30 a 45, 30 a 50, 30 a 50, 30 a 55, 30 a 60, 30 a 65, 30 a 70, 30 a 75, 30 a 80, 30 a 85, 30 a 90, 30 a 95, 30 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 40 a 45, 40 a 50, 40 a 50, 40 a 55, 40 a 60, 40 a 65, 40 a 70, 40 a 75, 40 a 80, 40 a 85, 40 a 90, 40 a 95, 40 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 50 a 55, 50 a 60, 50 a 65, 50 a 70, 50 a 75, 50 a 80, 50 a 85, 50 a 90, 50 a 95, 50 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 10 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o

aproximadamente 20 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 30 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 40 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 50 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 60 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 70 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 80 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 90 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 110 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 120 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control durante la pauta posológica de mantenimiento. Como puede observarse en la descripción anterior, al proporcionar las reducciones de TL1A en el tejido enfermo en este

párrafo con los métodos, la divulgación también da a conocer que el método proporcionado en el presente documento puede cubrir la sobreproducción de TL1A, para el múltiplo de sobreproducción, el momento y/o la duración, con la dosis eficaz o la pauta posológica de mantenimiento, como se describe en este párrafo.

De forma similar, en algunas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, incluida esta Sección (Sección 4.6), el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 10, hasta 15, hasta 20, hasta 25, hasta 30, hasta 35, hasta 40, hasta 45, hasta 50, hasta 55, hasta 60, hasta 65, hasta 70, hasta 75, hasta 80, hasta 85, hasta 90, hasta 95, hasta 100 o hasta más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En determinadas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100 o más veces TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 10 a 15, 10 a 20, 10 a 25, 10 a 30, 10 a 35, 10 a 40, 10 a 45, 10 a 50, 10 a 50, 10 a 55, 10 a 60, 10 a 65, 10 a 70, 10 a 75, 10 a 80, 10 a 85, 10 a 90, 10 a 95, 10 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 20 a 25, 20 a 30, 20 a 35, 20 a 40, 20 a 45, 20 a 50, 20 a 50, 20 a 55, 20 a 60, 20 a 65, 20 a 70, 20 a 75, 20 a 80, 20 a 85, 20 a 90, 20 a 95, 20 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 30 a 35, 30 a 40, 30 a 45, 30 a 50, 30 a 50, 30 a 55, 30 a 60, 30 a 65, 30 a 70, 30 a 75, 30 a 80, 30 a 85, 30 a 90, 30 a 95, 30 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En

algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 40 a 45, 40 a 50, 40 a 50, 40 a 55, 40 a 60, 40 a 65, 40 a 70, 40 a 75, 40 a 80, 40 a 85, 40 a 90, 40 a 95, 40 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 50 a 55, 50 a 60, 50 a 65, 50 a 70, 50 a 75, 50 a 80, 50 a 85, 50 a 90, 50 a 95, 50 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 10 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 20 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 30 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 40 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 50 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 60 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 70 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 80 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente

90 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 110 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización específica, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 120 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control antes de la pauta posológica de mantenimiento. Como puede observarse en la descripción anterior, al proporcionar las reducciones de TL1A en el tejido enfermo en este párrafo con los métodos, la divulgación también da a conocer que el método proporcionado en el presente documento puede cubrir la sobreproducción de TL1A, para el múltiplo de sobreproducción, el momento y/o la duración, con la dosis eficaz o la pauta posológica de mantenimiento, como se describe en este párrafo. Alternativamente, en algunas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, incluida esta Sección (Sección 4.6), el tejido enfermo en el sujeto produce hasta 10, hasta 15, hasta 20, hasta 25, hasta 30, hasta 35, hasta 40, hasta 45, hasta 50, hasta 55, hasta 60, hasta 65, hasta 70, hasta 75, hasta 80, hasta 85, hasta 90, hasta 95, hasta 100 o hasta más veces de TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas del inicio de la pauta posológica de mantenimiento. En determinadas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100 o más veces TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32,

36, 40, 44, 48 o 52 semanas del inicio de la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 10 a 15, 10 a 20, 10 a 25, 10 a 30, 10 a 35, 10 a 40, 10 a 45, 10 a 50, 10 a 50, 10 a 55, 10 a 60, 10 a 65, 10 a 70, 10 a 75, 10 a 80, 10 a 85, 10 a 90, 10 a 95, 10 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas del inicio de la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 20 a 25, 20 a 30, 20 a 35, 20 a 40, 20 a 45, 20 a 50, 20 a 50, 20 a 55, 20 a 60, 20 a 65, 20 a 70, 20 a 75, 20 a 80, 20 a 85, 20 a 90, 20 a 95, 20 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas del inicio de la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 30 a 35, 30 a 40, 30 a 45, 30 a 50, 30 a 50, 30 a 55, 30 a 60, 30 a 65, 30 a 70, 30 a 75, 30 a 80, 30 a 85, 30 a 90, 30 a 95, 30 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas del inicio de la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 40 a 45, 40 a 50, 40 a 50, 40 a 55, 40 a 60, 40 a 65, 40 a 70, 40 a 75, 40 a 80, 40 a 85, 40 a 90, 40 a 95, 40 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas del inicio de la pauta posológica de mantenimiento. En algunas realizaciones, el tejido enfermo en el sujeto produce de 50 a 55, 50 a 60, 50 a 65, 50 a 70, 50 a 75, 50 a 80, 50 a 85, 50 a 90, 50 a 95, 50 a 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas del inicio de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 10 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta

posológica de mantenimiento. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 20 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 30 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 40 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 50 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 60 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 70 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 80 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 90 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta

posológica de mantenimiento. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 100 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta posológica de mantenimiento. En una realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 110 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta posológica de mantenimiento. En otra realización, el tejido enfermo en el sujeto produce hasta o aproximadamente 120 veces más TL1A en comparación con el tejido correspondiente en el sujeto de control dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de la pauta posológica de mantenimiento. Como puede observarse en la descripción anterior, al proporcionar las reducciones de TL1A en el tejido enfermo en este párrafo con los métodos, la divulgación también da a conocer que el método proporcionado en el presente documento puede cubrir la sobreproducción de TL1A, para el múltiplo de sobreproducción, el momento y/o la duración, con la dosis eficaz o la pauta posológica de mantenimiento, como se describe en este párrafo.

La divulgación establece que la pauta posológica de mantenimiento puede incluir varias administraciones del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En una realización de los métodos proporcionados en el presente documento, incluida esta sección (Sección 4.6), la pauta posológica de mantenimiento comprende 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más administraciones del anticuerpo anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno. En otra realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración de aproximadamente 2000, 1950, 1900, 1850, 1800, 1750, 1700, 1650, 1600, 1550, 1500, 1450, 1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100 o 50 mg/dosis. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración de aproximadamente 50 a 1000, 50 a 950, 50 a 900, 50 a 850, 50 a 800, 50 a 750, 50 a 700, 50 a 650, 50 a 600, 50 a 550, 50 a 500, 50 a 450, 50 a 400, 50 a 350, 50 a 300,

50 a 250, 50 a 200, 50 a 150 o 50 a 100 mg/dosis. En otra realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración de aproximadamente 100 a 1000, 100 a 950, 100 a 900, 100 a 850, 100 a 800, 100 a 750, 100 a 700, 100 a 650, 100 a 600, 100 a 550, 100 a 500, 100 a 450, 100 a 400, 100 a 350, 100 a 300, 100 a 250, 100 a 200 o 100 a 150 mg/dosis. En otra realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración de aproximadamente 200 a 1000, 200 a 950, 200 a 900, 200 a 850, 200 a 800, 200 a 750, 200 a 700, 200 a 650, 200 a 600, 200 a 550, 200 a 500, 200 a 450, 200 a 400, 200 a 350, 200 a 300 o 200 a 250 mg/dosis. En otra realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. En otra realización, la pauta posológica de mantenimiento continúa por 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 40, 44, 48, 52 o más semanas. La divulgación da a conocer además que la pauta posológica de mantenimiento puede comprender cualquier combinación de la cantidad de la dosis, la frecuencia de la dosis, el número de administraciones y/o la duración de la pauta posológica de inducción. En consecuencia y como ejemplo, en algunas realizaciones, la pauta posológica de inducción puede comprender la administración de aproximadamente 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100 o 50 mg/dosis para administraciones a una frecuencia de dosis de una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas, por una duración de 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 40, 44, 48, 52 o más semanas para la pauta posológica de mantenimiento.

Específicamente, en algunas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, incluida esta Sección (Sección 4.6), la pauta posológica de mantenimiento comprende administraciones del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 500 mg/dosis cada 2 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 450 mg/dosis cada 2 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 400 mg/dosis cada 2 semanas. En una

realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 350 mg/dosis cada 2 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 300 mg/dosis cada 2 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 250 mg/dosis cada 2 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 200 mg/dosis cada 2 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 150 mg/dosis cada 2 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 100 mg/dosis cada 2 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 50 mg/dosis cada 2 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 500 mg/dosis cada 4 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 450 mg/dosis cada 4 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 400 mg/dosis cada 4 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 350 mg/dosis cada 4 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 300 mg/dosis cada 4 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 250 mg/dosis cada 4 semanas.

En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 200 mg/dosis cada 4 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 150 mg/dosis cada 4 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 100 mg/dosis cada 4 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 50 mg/dosis cada 4 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 500 mg/dosis cada 6 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 450 mg/dosis cada 6 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 400 mg/dosis cada 6 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 350 mg/dosis cada 6 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 300 mg/dosis cada 6 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 250 mg/dosis cada 6 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 200 mg/dosis cada 6 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 150 mg/dosis cada 6 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 100 mg/dosis cada

6 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 50 mg/dosis cada 6 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 500 mg/dosis cada 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 450 mg/dosis cada 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 400 mg/dosis cada 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 350 mg/dosis cada 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 300 mg/dosis cada 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 250 mg/dosis cada 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 200 mg/dosis cada 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 150 mg/dosis cada 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 100 mg/dosis cada 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 50 mg/dosis cada 8 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 500 mg/dosis cada 10 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente

450 mg/dosis cada 10 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 400 mg/dosis cada 10 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 350 mg/dosis cada 10 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 300 mg/dosis cada 10 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 250 mg/dosis cada 10 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 200 mg/dosis cada 10 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 150 mg/dosis cada 10 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 100 mg/dosis cada 10 semanas. En una realización, la pauta posológica de mantenimiento comprende la administración del anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno a aproximadamente 50 mg/dosis cada 10 semanas.

Para varias realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, incluida esta Sección (Sección 4.6, por ejemplo, los de los párrafos anteriores), se proporcionan además otras realizaciones de los anticuerpos anti-TL1A, incluidas las realizaciones con CDR ejemplares, secuencias estructurales, secuencias de región constante, mutaciones Fc, regiones variables, regiones Fc, y otras propiedades en la Sección 4.2; en la Sección 4.3 se proporcionan ensayos para la selección, la prueba y la validación de los anticuerpos anti-TL1A; en la Sección 4.4 se proporcionan métodos para generar, mejorar, mutar, clonar, expresar y aislar los anticuerpos anti-TL1A; en la Sección 4.5 se describen y proporcionan composiciones farmacéuticas para los anticuerpos anti-TL1A; en la Sección 5 se proporcionan otras realizaciones específicas y validadas para los anticuerpos anti-TL1A y los métodos para

utilizarlos. Como tal, la divulgación proporciona las diversas combinaciones de los anticuerpos anti-TL1A, las composiciones farmacéuticas de tales anticuerpos anti-TL1A, los métodos de generación de los anticuerpos anti-TL1A, los métodos de ensayo de los anticuerpos anti-TL1A y los métodos de uso de los anticuerpos anti-TL1A para el tratamiento.

La divulgación establece que es ventajoso utilizar anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno que se unen tanto a TL1A monomérico como a TL1A trimérico, ya que neutralizar tanto TL1A monomérico como trimérico puede reducir más eficazmente el TL1A trimérico funcional en el tejido enfermo. Para varias realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, incluida esta Sección (Sección 4.6, por ejemplo, los de los párrafos anteriores), el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno se une tanto a TL1A monomérico como a TL1A trimérico. En algunas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno bloquea la unión de TL1A a DR3. En determinadas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno se une tanto al TL1A monomérico como al TL1A trimérico y bloquea la unión de TL1A a DR3.

La divulgación también establece que el anticuerpo anti-TL1A o fragmentos de antígeno pueden neutralizar TL1A a varios grados de porcentaje para los métodos proporcionados en el presente documento, incluida esta Sección (Sección 4.6). En algunas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, al menos o aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del TL1A monomérico en la sangre del sujeto es neutralizado (p. ej., ocupado y bloqueado para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En determinadas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, al menos o aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del TL1A trimérico en la sangre del sujeto es neutralizado (p. ej., ocupado y bloqueado para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En algunas otras realizaciones de los

métodos proporcionados en el presente documento, (I) al menos o aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del TL1A monomérico y (II) al menos o aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del TL1A trimérico en la sangre del sujeto son neutralizados (p. ej., ocupados y bloqueados para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En determinadas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, al menos o aproximadamente 90% del TL1A monomérico en la sangre del sujeto es neutralizado (p. ej., ocupado y bloqueado para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En determinadas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, al menos o aproximadamente 90% del TL1A trimérico en la sangre del sujeto es neutralizado (p. ej., ocupado y bloqueado para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En algunas otras realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, (I) al menos o aproximadamente 90% del TL1A monomérico y (II) al menos o aproximadamente 90% del TL1A trimérico en la sangre del sujeto son neutralizados (p. ej., ocupados y bloqueados para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En determinadas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, al menos o aproximadamente 95% del TL1A monomérico en la sangre del sujeto es neutralizado (p. ej., ocupado y bloqueado para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En determinadas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, al menos o aproximadamente 95% del TL1A trimérico en la sangre del sujeto es neutralizado (p. ej., ocupado y bloqueado para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En algunas otras realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, (I) al menos o aproximadamente 95% del TL1A monomérico y (II) al menos o aproximadamente 95% del TL1A trimérico en la sangre del sujeto son neutralizados (p. ej., ocupados y bloqueados para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En determinadas realizaciones de los métodos

proporcionados en el presente documento, al menos o aproximadamente 99% del TL1A monomérico en la sangre del sujeto es neutralizado (p. ej., ocupado y bloqueado para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En determinadas realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, al menos o aproximadamente 99% del TL1A trimérico en la sangre del sujeto es neutralizado (p. ej., ocupado y bloqueado para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno. En algunas otras realizaciones de los métodos proporcionados en el presente documento, (I) al menos o aproximadamente 99% del TL1A monomérico y (II) al menos o aproximadamente 99% del TL1A trimérico en la sangre del sujeto son neutralizados (p. ej., ocupados y bloqueados para la unión con DR3) por el anticuerpo anti-TL1A o fragmento de unión a antígeno.

El tejido enfermo descrito o referenciado en los diversos métodos proporcionados en el presente documento, incluida esta Sección (Sección 4.6), puede ser uno o más tejidos que manifiestan patología de IBD en el sujeto. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el ciego. En aún otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el íleon. En otra realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en un tejido fibrótico de IBD. En otra realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en otros tejidos con patología de IBD. En otra realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el bazo. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en otros tejidos de la patogénesis de IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon y el intestino delgado. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon y el recto. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon y el ciego. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon y el íleon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon y

un tejido fibrótico de IBD. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado y el recto. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado y el ciego. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado y el íleon. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto y el ciego. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto y el íleon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto y un tejido fibrótico de IBD. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el ciego y el íleon. En otra realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el ciego y un tejido fibrótico de IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el ciego y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado y el recto. En otra realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado y el ciego. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado y el íleon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado y un tejido fibrótico de IBD. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado y otros tejidos con

patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto y el ciego. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto y el íleon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto y un tejido fibrótico de IBD. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el ciego y el íleon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el ciego y un tejido fibrótico de IBD. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el ciego y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto y el ciego. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto y el íleon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto y un tejido fibrótico de IBD. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el ciego y el íleon. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el ciego y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el ciego y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el íleon y otros tejidos

con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, el ciego y el íleon. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, el ciego y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, el ciego y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el ciego, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el ciego, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el ciego, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto y el ciego. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto y el íleon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto y un tejido fibrótico de IBD. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el ciego y el íleon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el ciego y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos

comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el ciego y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, el ciego y el íleon. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, el ciego y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, el ciego y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el ciego, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el ciego, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el ciego, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto, el ciego y el íleon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto, el ciego y un tejido fibrótico de IBD. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino

delgado, el recto, el ciego y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En otras realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el ciego, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el ciego, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el ciego, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, el ciego, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, el ciego, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, el ciego, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego y el íleon. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego y un tejido fibrótico de IBD. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto, el

ciego y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el ciego, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el ciego, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el ciego, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, el ciego, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, el ciego, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, el ciego, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon y otros

tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto, el ciego, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el recto, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el intestino delgado, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon y un tejido fibrótico de IBD. En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el recto, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el intestino delgado, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En determinadas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el colon, el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en uno cualquiera del colon, intestino delgado, recto, ciego, íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD). En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden

o consisten en dos cualquiera del colon, intestino delgado, recto, ciego, íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de dos la patogénesis de IBD), en cualquier combinación o permutación. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en tres cualquiera del colon, intestino delgado, recto, ciego, íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de dos la patogénesis de IBD), en cualquier combinación o permutación. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en cualesquiera cuatro de colon, intestino delgado, recto, ciego, íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de dos la patogénesis de IBD), en cualquier combinación o permutación. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en cualesquiera cinco de colon, intestino delgado, recto, ciego, íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de dos la patogénesis de IBD), en cualquier combinación o permutación. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten cualesquiera seis de colon, intestino delgado, recto, ciego, íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de dos la patogénesis de IBD), en cualquier combinación o permutación. En algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en los siete del colon, intestino delgado, recto, ciego, íleon, un tejido fibrótico de IBD y otros tejidos con patología de IBD (o de la patogénesis de IBD).

Conforme se desprende del párrafo anterior, el tejido enfermo también puede incluir el bazo. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el bazo y en uno cualquiera de los que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con la patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el bazo y en cualquiera de dos que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el bazo y en cualquiera de tres que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros

tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el bazo y en cualquiera de cuatro que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, íleon, un tejido fibrótico de la IBD y otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el bazo y en cualquiera de cinco que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el bazo y en cualquier de seis que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el bazo y en cualquiera de siete que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en el bazo y en cualquiera de ocho que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en uno cualquiera que es seleccionado del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con la patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en cualquiera de dos que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en cualquiera de tres que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos

enfermos comprenden o consisten en cualquiera de cuatro que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en cualquiera de cinco que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en cualquiera de seis que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en cualquiera de siete que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en cualquiera de ocho que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. En una realización, los tejidos enfermos comprenden o consisten en los nueve que son seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo, un tejido fibrótico de la IBD, otros tejidos con patología de la IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD. Cabe aclarar que, en algunas realizaciones, los tejidos enfermos comprenden o consisten en cualquier cantidad de tejidos (p. ej., uno o más), en cualquier combinación o permutación, seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon el bazo un tejido fibrótico del IBD y otros tejidos de la patogénesis de la IBD.

Los tejidos con patología de la IBD se refieren a los tejidos que han manifestado cambios provocados por la IBD. Tales cambios manifestados para la patología de IBD pueden ser cambios en el perfil de expresión de genes o proteínas (p. ej., expresión mayor de TL1A Y/o expresión de IFNγ), cambios en la histología (p. Ej., cambios en la organización y

disposiciones de los varios tipos de células (tales como pérdida de determinadas células o amplificación en exceso de algunas células), y/o aparición de tipos de celulares que normalmente no se observan en el tejido (tal como la infiltración de los monocitos en el tejido)). Los tejidos de la patogénesis de la IBD se refieren a los tejidos que han manifestado cambios que causarán o contribuirán la progresión de la IBD. Tales cambios manifestados de la patogénesis de la IBD pueden ser cambios en el perfil de expresión de genes o proteínas (p. ej., expresión mayor de TL1A y/o expresión de IFNγ), cambios en el transporte o proteínas o células (p. ej., aumento de la secreción de TL1A y/o IFNγ o aumento de migración de monocito a otros tejidos de la patología de IBD), y/u otros cambios que pueden provocar la inflamación en los tejidos de la patología de IBD. La divulgación establece que los tejidos de la patogénesis de la IBD y los tejidos con la patología de la IBD no son excluyentes entre sí. Por lo tanto, determinados tejidos de la patogénesis de la IBD también pueden ser tejidos con patología de la IBD y algunos tejidos con la patología de la IBD también pueden ser tejidos de la patogénesis de la IBD.

El tejido correspondiente dado a conocer en el presente documento para los varios métodos con el fin de determinar la producción en exceso en veces de TL1A en el tejido enfermo puede ser el mismo tejido equivalente como el tejido enfermo, pero en un sujeto de control sin la IBD. Por ejemplo, cuando el tejido enfermo en un paciente con IBD es el colon, el tejido correspondiente puede ser el colon o uno o más partes del colon, del tejido próximo al colon o tejido, cuya concentración de TL1A se correlaciona con la que se encuentra en el colon. Como alternativa, el tejido correspondiente dado a conocer en el presente documento para los varios métodos a fin de determinar la producción en exceso en veces de TL1A en el tejido enfermo puede ser un tejido de referencia en un sujeto de control sin la IBD. Además, el tejido correspondiente dado a conocer en el presente documento para los varios métodos con el fin de determinar la producción en exceso en veces de TL1A en el tejido enfermo puede ser un tejido de referencia que no sea afectado por la IBD en el mismo sujeto enfermo. Tales tejidos de referencia no son necesariamente lo mismo que el tejido enfermo, siempre que la concentración de TL1A en tal tejido de referencia refleja la concentración basal o fisiológica

de la producción de TL1A como se describe además en el párrafo a continuación. Tales tejidos de referencia en un sujeto de control puede ser el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el bazo, el íleo y/o tejido (o tejidos) sin la patología de la IBD o de TL1A anormal. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en el colon. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en el intestino delgado. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en el recto. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en el ciego. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en el íleon. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en un tejido (o tejidos) sin la patología de la IBD o la expresión normal de TL1A. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en cualquier combinación de 2, 3, 4, 5, 6 o más tejidos seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo y otros tejidos sin la patología de la IBD o la expresión anormal de TL1A. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en cualquier combinación de 2 tejidos seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo y un tejido (o tejidos) sin la patología de la IBD o expresión anormal de TL1A. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en cualquier combinación de 3 tejidos seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo y un tejido (o tejidos) sin la patología de la IBD o expresión anormal de TL1A. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en cualquier combinación de 4 tejidos seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo y un tejido (o tejidos) sin la patología de la IBD o expresión anormal de TL1A. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en

cualquier combinación de 5 tejidos seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo y un tejido (o tejidos) sin la patología de la IBD o expresión anormal de TL1A. En una realización, el tejido correspondiente o tejido de referencia en el sujeto de control comprende o consiste en cualquier combinación de 6 tejidos seleccionados del grupo que consiste en el colon, el intestino delgado, el recto, el ciego, el íleon, el bazo y un tejido (o tejidos) sin la patología de la IBD o expresión anormal de TL1A. En algunas realizaciones de los varios métodos dados a conocer en el presente documento, incluidas en esta Sección (Sección 4.6), la producción en exceso en pliegues de TL1A en el tejido enfermo puede determinarse por sobre una concentración de referencia de TL1A en lugar de superar la concentración de TL1A en el tejido correspondiente en un sujeto de control sin la IBD. Tal concentración de referencia de TL1A puede ser una concentración específica, una unidad específica de la proteína de TL1A y/o una medición aproximada específica de TL1A.

Conforme se utiliza en el presente documento, la concentración de TL1A en el tejido correspondiente o el tejido de referencia utilizado para compararse con un tejido enfermo para la producción en exceso de TL1A se refiere a la concentración de TL1A en tal tejido correspondiente o tejido de referencia en la concentración basal o fisiológica de la producción de TL1A en condiciones saludables normales, es decir, sin la IBD u otras enfermedades o afecciones (p. ej., afecciones inflamatorias o inmunoinsuficientes) que aumente o suprime la producción de TL1A. En otras palabras, el tejido correspondiente o el tejido de referencia utilizado en el presente documento se refiere a los tejidos sanos normales sin la patología o los estímulos en la producción de TL1A anormal. Tal concentración basal o fisiológica de TL1A puede ser el promedio de la concentración de TL1A en el tejido correspondiente o el tejido de referencia durante un periodo de tiempo, si la concentración de TL1A fluctúa con la actividad fisiológica normal saludable de tal tejido durante el periodo de tiempo. En algunas realizaciones, el periodo de tiempo utilizado para promediar la concentración de TL1A puede ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días. El tejido de referencia también se refiere como el tejido de referencia

normal en algunas descripciones en el presente documento para aclarar.

Conforme se desprende de las descripciones en el presente documento, el sujeto que es el objetivo para administrar los anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno en los varios métodos dados a conocer en el presente documento puede ser un sujeto con la IBD. En una realización, el sujeto que es objeto para administrar los anticuerpos anti-TL1A o los fragmentos de unión a antígeno en los varios métodos dados a conocer en el presente documento es un paciente con un tejido enfermo (p. ej., conforme se describe arriba) de la IBD. En otra realización, el sujeto que es el objetivo para administrar los anticuerpos anti-TL1A o los fragmentos de unión a antígeno en los métodos varios dados a conocer en el presente documento es un sujeto humano. En otra realización, el sujeto que es el objetivo para administrar los anticuerpos anti-TL1A o los fragmentos de unión a antígeno en los varios métodos dados a conocer en el presente documento es un paciente con la IBD. En una realización más, el sujeto que es el objetivo para administrar los anticuerpos anti-TL1A o fragmentos de unión a antígeno en los varios métodos dados a conocer en el presente documento es un paciente con colitis ulcerosa. En otra realización más, el sujeto que es el objeto para administrar los anticuerpos anti-TL1A o los fragmentos de unión a antígeno en los varios métodos dados a conocer en el presente documento es un paciente con la enfermedad de Crohn. En una realización, el sujeto que el objetivo para administrar los anticuerpos anti-TL1A o los fragmentos de unión a antígeno en los varios métodos proporcionados en el presente documento es un paciente con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

La divulgación establece que la dosis eficaz dada a conocer en el presente documento para los métodos, incluidos en esta Sección (Sección 4.6) puede determinarse mediante métodos de determinación de dosis conforme se describe además en esta Sección (Sección 4.6, incluidos en los siguientes párrafos). Por lo tanto, en varios aspectos y realizaciones, se da a conocer en el presente documento un método para determinar la dosis eficaz, incluidas la pauta posológica de inducción y tanto la pauta posológica de inducción como la pauta posológica de mantenimiento.

En un aspecto, se da a conocer en el presente documento un método para determinar una

pauta posológica eficaz a fin de administrar un anticuerpo anti-TL1A, donde el método comprende: (a) recibir la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A monomérico ($K_{asoc\text{-}monómero}$), la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A trimérico ($K_{asoc\text{-}trímero}$), la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A monomérico ($K_{disoc\text{-}monómero}$), la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A trimérico ($K_{disoc\text{-}trímero}$), la tasa de síntesis de TL1A en tejido normal ($_{sin\text{-}normal}$), la tasa de síntesis de TL1A en tejido enfermo ($k_{sin\text{-}enfermo}$), tasa de degradación de TL1A monomérico ($K_{deg\text{-}monómero}$), y tasa de degradación de TL1A trimérico ($k_{deg\text{-}trímero}$); (b) integrar las tasas recibidas (a) a un modelo integrado farmacocinético (PBPK) con base fisiológica para todo el organismo y (c) determinar la pauta posológica eficaz del anticuerpo anti-TL1A con el modelo PBPK a partir de (b), de forma tal que después de la administración de la pauta posológica eficaz la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto se encuentre por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin la IBD.

En otro aspecto, se da a conocer en el presente documento un método para determinar una pauta posológica eficaz a fin de administrar un anticuerpo anti-TL1A, donde el método comprende: (a) recibir la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A monomérico ($K_{asoc\text{-}monómero}$), la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A trimérico ($K_{asoc\text{-}trímero}$), la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A monomérico ($K_{disoc\text{-}monómero}$), la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A trimérico ($K_{disoc\text{-}trímero}$), la tasa de síntesis de TL1A en tejido normal ($K_{sin\text{-}normal}$), la tasa de síntesis de TL1A en tejido enfermo ($K_{sin\text{-}enfermo}$), tasa de degradación de TL1A monomérico ($K_{deg\text{-}monómero}$), y tasa de degradación de TL1A trimérico ($K_{deg\text{-}trímero}$); (b) integrar las tasas recibidas en (a) a un modelo farmacocinético de población (popPK) y determinar la pauta posológica eficaz del anticuerpo anti-TL1A con el modelo popPK a partir de (b) de forma tal que después de la administración de la pauta posológica eficaz la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto se encuentre por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin la IBD.

En un aspecto más, se proporciona en el presente documento un método para determinar una pauta posológica eficaz a fin de administrar un anticuerpo anti-TL1A a un sujeto enfermo, donde el método comprende: (a) recibir un parámetro de la producción en exceso de TL1A en

el tejido enfermo en comparación con la producción de TL1A en un tejido de referencia normal, (b) integrar el parámetro recibido en (a) a un modelo integrado farmacocinético (PBPK) de base fisiológica para todo el organismo y (c) determinar la pauta posológica eficaz del anticuerpo anti-TL1A con el modelo PBPK a partir de (b), de tal forma que después de la administración de la pauta posológica eficaz, la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto se encuentre por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin la IBD. En una realización de los métodos de este párrafo, el sujeto enfermo tiene la IBD.

En otro aspecto más, se da a conocer en el presente documento un método para determinar una pauto posológica eficaz a fin de administrar un anticuerpo anti-TL1A a un sujeto enfermo, donde el método comprende: (a) recibir un parámetro de la producción en exceso de TL1A en el tejido enfermo en comparación con la producción de TL1A en un tejido de referencia normal, (b) integrar el parámetro recibido en (a) a un modelo farmacocinético de población (popPK) y (c) determinar la pauta posológica eficaz del anticuerpo anti-TL1A con el modelo popPK a partir de (b), de tal forma que después de la administración de la pauta posológica eficaz, la concentración de TL1A en un tejido enfermo en el sujeto se encuentre por debajo de la concentración de TL1A en un tejido correspondiente en un sujeto de control sin la IBD. En una realización de los métodos de este párrafo, el sujeto enfermo tiene la IBD.

El parámetro de la producción en exceso de TL1A en los métodos de determinación de la dosis refleja la producción en exceso de TL1A en los tejidos enfermos en pacientes afectados, p. ej., pacientes con UC o CD. En algunas realizaciones, el parámetro de producción en exceso de TL1A es de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 o más veces de la producción en exceso en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En determinadas realizaciones, el parámetro de la producción en exceso de TL1A puede ser de varias veces o de varios porcentajes que reflejen la producción en exceso de TL1A en los tejidos enfermos en pacientes afectados, p. ej., pacientes con UC o CD. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de

5 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 10 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 15 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 20 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 25 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 30 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 35 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 40 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 45 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 50 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 55 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 60 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A

es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 65 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 70 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 75 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 80 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 85 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 90 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 95 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 100 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 110 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 120 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 130 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 140 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido

de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 150 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 160 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 170 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 180 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 190 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. En una realización, el parámetro de la producción en exceso de TL1A es de hasta o aproximadamente una producción en exceso de 200 veces en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal.

El paso (a) en los métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, incluidos en esta Sección (Sección 4.6) puede recibir otros parámetros, tales como la tasa de disociación y disociación entre los anticuerpos anti-TL1A y TL1A. En una realización del paso del método (a) comprende además recibir la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A ($K_{asoc\text{-}mAb}$), la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A ($K_{disoc\text{-}mAb}$), la tasa de síntesis de TL1A en tejido normal ($K_{sín\text{-}normal}$), la tasa de síntesis de TL1A en tejido enfermo ($K_{sín\text{-}enfermo}$), y/o la tasa de degradación de TL1A ($K_{deg\text{-}total\text{-}TL1A}$). En una realización, la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A ($K_{asoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A monomérico ($K_{asoc\text{-}monómero}$) y la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A trimérico ($K_{asoc\text{-}trímero}$). En una realización, la tasa de disociación del anticuerpo a TL1A ($K_{disoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de disociación del anticuerpo a TL1A monomérico ($K_{disoc\text{-}monómero}$) y la tasa de disociación del anticuerpo a TL1A trimérico ($K_{disoc\text{-}trímero}$). En una realización, la tasa de degradación de TL1A ($K_{deg\text{-}total\text{-}TL1A}$) comprende la tasa de degradación de TL1A monomérico

($K_{deg\text{-}TL1A\text{-}monómero}$) y la tasa de degradación de TL1A trimérico ($K_{deg\text{-}TL1A\text{-}trímero}$). En una realización, la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A ($K_{asoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A monomérico ($K_{asoc\text{-}monómero}$) y la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A trimérico ($K_{asoc\text{-}trímero}$), y la tasa de disociación del anticuerpo a TL1A ($K_{disoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A monomérico ($k_{disoc\text{-}monómero}$) y la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A trimérico ($k_{disoc\text{-}trímero}$). En una realización, la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A ($K_{asoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A monomérico ($K_{asoc\text{-}monómero}$) y la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A trimérico ($K_{asoc\text{-}trímero}$), y la tasa de degradación de TL1A ($K_{deg\text{-}total\text{-}TL1A}$) comprende la tasa de degradación de TL1A monomérico ($K_{deg\text{-}TL1A\text{-}monómero}$) y la tasa de degradación de TL1A trimérico ($K_{deg\text{-}TL1A\text{-}trímero}$). En una realización, la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A ($K_{disoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A monomérico ($K_{disoc\text{-}monómero}$) y la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A trimérico ($K_{disoc\text{-}trímero}$), y la tasa de degradación de TL1A ($K_{deg\text{-}total\text{-}TL1A}$) comprende la tasa de degradación de TL1A monomérico ($k_{deg\text{-}TL1A\text{-}monómero}$) y la tasa de degradación de TL1A trimérico ($K_{deg\text{-}TL1A\text{-}trímero}$). En una realización, la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A ($K_{asoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A monomérico TL1A ($K_{asoc\text{-}monómero}$) y la tasa de asociación del anticuerpo a TL1A trimérico ($K_{asoc\text{-}trímero}$), la tasa de disociación del anticuerpo a partir de TL1A ($K_{disoc\text{-}mAb}$) comprende la tasa de disociación del anticuerpo a partir de TL1A monomérico ($K_{disoc\text{-}monómero}$) y la tasa de disociación del anticuerpo de TL1A trimérico ($K_{disoc\text{-}trímero}$), y/o la tasa de degradación de TL1A ($K_{deg\text{-}total\text{-}TL1A}$) comprende la tasa de degradación de TL1A monomérico ($K_{deg\text{-}TL1A\text{-}monómero}$) y la tasa de degradación de TL1A trimérico ($K_{deg\text{-}TL1A\text{-}trímero}$).

Además, los métodos de determinación de dosis pueden incluir otros parámetros de la unión de anticuerpos anti-TL1A a las proteínas diferentes del ligando de TL1A, tales como los parámetros de los anticuerpos anti-TL1A o la unión de los fragmentos de unión a antígeno a FcRn. En algunas realizaciones, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de asociación del anticuerpo al receptor FcRn ($K_{asoc\text{-}mAb\text{-}FcRn}$), la tasa de disociación del anticuerpo de FcRn ($K_{disoc\text{-}\ mAb\text{-}FcRn}$), la tasa de asociación del

complejo anticuerpo-TL1A-monomérico al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$), la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A monomérico de FcRn ($K_{disoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$), tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A-trimérico al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$), y/o tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A-trimérico de FcRn ($K_{disoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$). En una realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de asociación del anticuerpo al receptor FcRn ($K_{asoc-mAb-FcRn}$), y/o la tasa de disociación del anticuerpo de FcRn ($K_{disoc-\ mAb-FcRn}$). En otra realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A-monomérico al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$), y/o la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A-monomérico de FcRn ($K_{disoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$). En otra realización más, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de asociación receptora del complejo anticuerpo-TL1A-trimérico al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$), y/o la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A-trimérico de FcRn ($K_{disoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$). En una realización más, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A-monomérico al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$), la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A-monomérico de FcRn ($k_{disoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$), la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A-trimérico al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$), y/o la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A-trimérico del FcRn ($k_{disoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$). Como alternativa, en algunas realizaciones, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de asociación del anticuerpo del FcRn ($K_{asoc-mAb-FcRn}$), la tasa de disociación del anticuerpo del FcRn ($K_{disoc-\ mAb-FcRn}$), tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A al receptor FcRn ($_{Kasoc-(mAb-TL1A)-FcRn}$), y/o la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A de FcRn ($K_{disoc-(mAb-TL1A)-FcRn}$). En una realización, la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-TL1A)-FcRn}$) comprende la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A-monomérico al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) y la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A-trimérico al receptor FcRn receptor ($K_{asoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$). En una realización, la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A

de FcRn ($k_{disoc-(mAb-TL1A)-FcRn}$) comprende la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A-monomérico del FcRn ($k_{disoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) y la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A-trimérico del FcRn ($k_{disoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$). En otra realización, la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-TL1A)-FcRn}$) comprende la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A monomérico al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) y la tasa de asociación del complejo anticuerpo-TL1A-trimérico al receptor FcRn ($K_{asoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$), y/o donde la tasa de disociación del complejo anticuerpo- TL1A del FcRn ($k_{disoc-(mAb-TL1A)-FcRn}$) comprende la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A-monomérico del FcRn ($k_{disoc-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) y la tasa de disociación del complejo anticuerpo-TL1A-trimérico del FcRn ($k_{disoc-(mAb-triTL1A)-FcRn}$).

De manera similar, los métodos de determinación de dosis pueden incluir parámetros, tales como los parámetros de la tasa de degradación del complejo entre los anticuerpos anti-TL1A o los fragmentos de unión a antígeno y el FcRn. En una realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de depuración del receptor FcRn receptor unido por un anticuerpo ($K_{deg-mAb-FcRn}$). En una realización, la tasa de depuración del receptor FcRn unido por el anticuerpo ($k_{deg-mAb-FcRn}$) comprende además la tasa de depuración del anticuerpo al FcRn unido por el complejo anticuerpo-TL1A monomérico ($K_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) y la tasa de depuración del receptor FcRn unido por el complejo anticuerpo-TL1A-trimérico ($K_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$).

Como alternativa, en una realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de depuración del receptor FcRn unido por el anticuerpo ($K_{deg-mAb-FcRn}$), tasa de depuración del anticuerpo al FcRn unido por el complejo anticuerpo-TL1A-monomérico ($K_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$), y/o la tasa de depuración del receptor FcRn unido por el complejo anticuerpo-TL1A-trimérico ($K_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$). En una realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de depuración del receptor FcRn receptor unido por un anticuerpo ($K_{deg-mAb-FcRn}$). En una realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de depuración del anticuerpo al FcRn unido por el complejo anticuerpo-TL1A-monomérico ($K_{deg-(mAb-monoTL1A)-}$

$_{FcRn}$). En una realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de depuración del receptor FcRn receptor unido por el complejo anticuerpo-TL1A-trimérico ($K_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$). En una realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de depuración del receptor FcRn receptor unido por un anticuerpo ($k_{deg-mAb-FcRn}$) y la tasa de depuración del anticuerpo al FcRn unido por el complejo anticuerpo-TL1A-monomérico ($K_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$). En una realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de depuración del receptor FcRn unido por el anticuerpo ($K_{deg-mAb-FcRn}$) y la tasa de depuración del receptor FcRn unido por el complejo anticuerpo-TL1A-trimérico ($K_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$). En una realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de depuración del anticuerpo al FcRn unido por el complejo anticuerpo TL1A-monomérico ($K_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$) y la tasa de depuración del receptor FcRn unido por el complejo anticuerpo-TL1A-trimérico ($K_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$). En una realización, el paso (a) de los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de depuración del receptor FcRn unido por el anticuerpo ($K_{deg-mAb-FcRn}$), la tasa de depuración del anticuerpo al FcRn unido por el complejo anticuerpo-TL1A-monomérico ($K_{deg-(mAb-monoTL1A)-FcRn}$), y/o la tasa de depuración del receptor FcRn unido por el complejo anticuerpo-TL1A-trimérico ($K_{deg-(mAb-triTL1A)-FcRn}$).

Además, en varias realizaciones de los métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, incluidos en esta Sección (Sección 4.6), el paso (a) en los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de la trimerización de TL1A ($K_{asoc-TL1A-monómero-a-trímero}$) y/o la tasa de monomerización de TL1A ($K_{disoc-TL1A-trímero-a-monómero}$). En una realización, el paso (a) en los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de trimerización de TL1A ($K_{asoc-TL1A-monómero-a-trímero}$). En otra realización, el paso (a) en los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de monomerización de TL1A ($K_{disoc-TL1A-monómero-a-monómero}$). En otra realización más, el paso (a) en los métodos de determinación de dosis comprende además recibir la tasa de la trimerización de TL1A ($K_{asoc-TL1A-monómero-a-trímero}$) y la tasa de monomerización de TL1A ($K_{disoc-TL1A-trímero-a-}$

$_{monómero}$).

El término tasa de trimerización de TL1A se refiere a la tasa cinética con la que los monómeros de TL1A se autoasocian para formar TL1A trimérico. El término tasa de monomerización de TL1A se refiere a la tasa cinética con la que TL1A trimérico se disocia en monómeros de TL1A. Los varios parámetros en los métodos de determinación de dosis pueden ser iguales o diferentes. Los varios parámetros en los métodos de determinación de dosis también pueden estar relacionados por un intervalo, una diferencia en veces en valor y/o una diferencia específica en valor. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $K_{asoc\text{-}monómero}$ y $K_{asoc\text{-}trímero}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $K_{disoc\text{-}monómero}$ y $K_{disoc\text{-}trímero}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $K_{deg\text{-}monómero}$ $K_{deg\text{-}trímero}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $K_{asoc\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ y $K_{asoc\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $K_{asoc\text{-}mAb\text{-}FcRn}$ y $K_{asoc\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $_{Kasoc\text{-}mAb\text{-}FcRn}$ y $_{Kasoc\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $K_{disoc\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ y $K_{disoc\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $K_{disoc\text{-}\ mAb\text{-}FcRn}$ y $K_{disoc\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $K_{disoc\text{-}\ mAb\text{-}FcRn}$ y $K_{disoc\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $_{deg\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ y $_{kdeg\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $_{deg\text{-}mAb\text{-}FcRn}$ y $_{kdeg\text{-}(mAb\text{-}triTL1A)\text{-}FcRn}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de

determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, $_{deg\text{-}mAb\text{-}FcRn}$y $_{kdeg\text{-}(mAb\text{-}monoTL1A)\text{-}FcRn}$ son iguales o diferentes. En una realización de los varios métodos de determinación de dosis dados a conocer en el presente documento, los parámetros recibidos en los métodos de determinación de dosis pueden tener cualquier combinación de la relación conforme se describe en el presente documento, incluidos en este párrafo.

Conforme se desprende de la descripción en el presente documento, el tejido enfermo produce en exceso TL1A a diferencia de un tejido normal. Como ya se dio a conocer anteriormente, el tejido enfermo produce en exceso TL1A en comparación con el tejido de referencia normal y el parámetro de la producción en exceso de TL1A puede ser 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 o más veces de la producción en exceso en comparación con la producción de TL1A en el tejido de referencia normal. Por lo tanto, la $K_{sín\text{-}enfermo}$ puede ser mayor que $K_{sín\text{-}normal}$ mediante varios porcentajes o múltiplos. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $_{ksin\text{-}enfermo}$ es de hasta o aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 o más veces de $K_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 5 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 10 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 15 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 20 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 25 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 30 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 35 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 40 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 45 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación

de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 50 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 55 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 60 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 65 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 70 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 75 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 80 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 85 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 90 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 95 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 100 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 110 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 120 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 130 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 140 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 150 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 160 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 170 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 180 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 190 veces de $k_{sín\text{-}normal}$. En una realización de los métodos de determinación de dosis, $K_{sín\text{-}enfermo}$ es hasta o aproximadamente 200 veces de $k_{sín\text{-}normal}$.

El tejido normal, el tejido de referencia o el tejido de referencia normal en los métodos (incluidos los métodos proporcionados en esta Sección (Sección 4.6), tales como los métodos de uso/tratamiento y/o los métodos de determinación de dosis) se refiere a un tejido sin la patología de la IBD y/o sin la expresión anormal de TL1A. En algunas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, tal tejido normal comprende o consiste en un tejido sano (p. ej., tejido con patología relacionada con la IBD y/o sin expresión de TL1A anormal) del sujeto con la IBD- En determinadas realizaciones de los métodos de determinación de dosis, tal tejido normal comprende o consiste en un tejido correspondiente o de referencia de un sujeto sin la IBD, conforme se estableció y se describió en más detalle en esta Sección (Sección 4.6).

Los diversos parámetros para la farmacocinética de base fisiológica ("PBPK") de todo el cuerpo en los métodos de determinación de la dosis, incluidos los diversos parámetros de velocidad, pueden ser parámetros ya conocidos y utilizados en la PBPK de todo el cuerpo, por ejemplo, como se describe en Jones H *et al.*, *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal* (*AAPS J*.) 2013 Apr;15(2):377-87; Dostalek, M *et al.*, *Clin Pharmacokinet*, 2013 Feb;52(2):83-124; Li L *et al.*, *AAPS J.* 2014 Sep;16(5):1097-109; Nestorov I. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(10):883-908. En algunas realizaciones, los diversos parámetros de PBPK de cuerpo entero en los métodos de terminación de dosis, incluidos los diversos parámetros de velocidad descritos en esta Sección (Sección 4.6), puede tener el valor descrito en la Sección 5. En otras realizaciones, los diversos parámetros de PBPK de cuerpo entero en los métodos de terminación de dosis, incluidos los diversos parámetros de velocidad descritos en esta Sección (Sección 4.6), se puede determinar como se describe en la Sección 5.

Alternativamente, los diversos parámetros para el modelo de farmacocinética poblacional ("popPK") en los métodos de determinación de dosis, incluidos los diversos parámetros de tasa, pueden ser parámetros ya conocidos y utilizados en popPK, por ejemplo, como se describe en Mould DR *et al.*, *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* abril 2013; 2(4): e38; Guidance for Industry Population Pharmacokinetics, by U.S. Department of Health and Human

Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), febrero, 1999. En algunas realizaciones, los diversos parámetros popPK en los métodos de terminación de dosis, incluidos los diversos parámetros de tasa descritos en esta Sección (Sección 4.6), puede tener el valor descrito en la Sección 5. En otras realizaciones, los diversos parámetros popPK en los métodos de terminación de dosis, incluidos los diversos parámetros de velocidad descritos en esta Sección (Sección 4.6), se puede determinar como se describe en la Sección 5.

El "modelo farmacocinético de población" o "modelo popPK" es un modelo que integra las simulaciones matemáticas de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco y sus metabolitos para ajustar y/o predecir las concentraciones de fármaco entre una población de pacientes, donde dicho modelo puede ajustar y/o predecir el curso de tiempo observado de las concentraciones de fármaco entre la población de pacientes que reciben dosis clínicamente relevantes del fármaco y la variabilidad en las concentraciones de fármaco entre dicha población de pacientes. Dicho modelo popPK puede predecir el curso temporal de las concentraciones de fármacos entre las poblaciones de pacientes que reciben una dosis determinada y, por lo tanto, puede simular y determinar la dosis para una concentración de fármaco previsto en una población de pacientes. En algunas realizaciones, el modelo popPK comprende o consiste en el modelo popPK descrito en la Sección 5.

El "modelo farmacocinético con base en la fisiología de todo el cuerpo" o "modelo PBPK de todo el cuerpo" es un modelo que integra y mapea la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco y sus metabolitos en una estructura compartimentada fisiológicamente realista, que incluye tejidos corporales, fluidos, órganos y/o sistemas. Tal modelo PBPK de cuerpo entero puede tener dos conjuntos distintivos de parámetros: (I) un subconjunto independiente del fármaco, derivado de los procesos fisiológicos subyacentes (p. ej., difusión y transporte), que puede estar disponible como se conoce y practica en el campo o determinado específicamente para una población específica de pacientes como se conoce y practica en el campo; y (II) un subconjunto específico del fármaco que caracteriza las propiedades farmacocinéticas del fármaco en particular y derivado de estudios clínicos o

preclínicos. Dicho modelo de PBPK de cuerpo entero puede ajustarse y/o predecir el transcurso del tiempo observado de las concentraciones de fármaco en el paciente que recibe dosis clínicamente relevantes del fármaco. Dicho modelo de PBPK de cuerpo entero puede predecir el curso temporal de las concentraciones de fármaco en el paciente que recibe una dosis determinada y, por lo tanto, puede simular y determinar la dosis para una concentración de fármaco previsto en el paciente. En algunas realizaciones, el modelo de PBPK de cuerpo entero comprende o consiste en el modelo de PBPK de cuerpo entero descrito en la Sección 5.

Como queda claro a partir de la descripción, el método de determinación de la dosis proporcionado en el presente documento se puede utilizar para determinar la dosis eficaz, la pauta posológica de inducción y/o la pauta posológica de mantenimiento para las diversas realizaciones de los métodos de tratamiento, los métodos para reducir la concentración de TL1A en un tejido enfermo, y los métodos de neutralización de TL1A monomérico y trimérico. Por lo tanto, las diversas realizaciones descritas en el presente documento para los elementos listados en los métodos de determinación de la dosis también se proporcionan para los métodos de determinación de la dosis, incluidas las diversas realizaciones sobre los anticuerpos anti-TL1A o los fragmentos de unión al antígeno (p. ej., en esta Sección [Sección 4.6] y Secciones 4.2 y 5), los de la dosis eficaz (p. ej., en esta Sección [Sección 4.6] y Sección 5), los de la pauta posológica de inducción (p. ej., en esta Sección [Sección 4.6] y Sección 5), los de la pauta posológica de mantenimiento (p. ej., en esta Sección [Sección 4.6] y Sección 5), los de los tejidos enfermos, y/o los de los tejidos correspondientes o de referencia (p. ej, en esta Sección [Sección 4.6] y Sección 5).

En algunas realizaciones de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, incluidos en esta Sección (Sección 4.6, p. ej., cada párrafo de la Sección 4.6), la concentración de TL1A es la concentración de TL1A libre. En determinadas realizaciones de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, incluidos en esta Sección (Sección 4.6, p. ej., cada párrafo de la Sección 4.6), la concentración de TL1A en el tejido enfermo a la que se hace referencia en los diversos métodos es la concentración de TL1A libre en el tejido

enfermo. En algunas realizaciones de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, incluidos en esta Sección (Sección 4.6, p. ej., cada párrafo de la Sección 4.6), la concentración de TL1A en un tejido correspondiente o tejido de referencia es la concentración de TL1A libre en el tejido correspondiente o tejido de referencia. En determinadas otras realizaciones de los diversos métodos proporcionados en el presente documento, incluidos en esta Sección (Sección 4.6, p. ej., cada párrafo de la Sección 4.6), la concentración de TL1A en el tejido enfermo a que se refieren los distintos métodos es la concentración de TL1A libre en el tejido enfermo y la concentración de TL1A en un tejido correspondiente o tejido de referencia es la concentración de TL1A libre en el tejido correspondiente o tejido de referencia tejido. Como se usa en el presente documento, TL1A libre significa TL1A no neutralizada o unida por el anticuerpo anti-TL1A. Dicha TL1A libre es el TL1A que puede activar DR3 y activar la señalización o funciones mediadas por TL1A.

Los métodos descritos en el presente documento proporcionan métodos para tratar una enfermedad o afección inflamatoria en un sujeto mediante la administración al sujeto de un anticuerpo anti-TL1A descrito en el presente documento. En realizaciones de ejemplo, la enfermedad o afección inflamatoria es enfermedad inflamatoria intestinal. En varias realizaciones, la IBD es la enfermedad de Crohn (CD) y/o colitis ulcerosa (UC). En algunas realizaciones, el paciente con IBD presenta fibrosis. En algunas realizaciones, la IBD es una forma de IBD grave. En algunas realizaciones, la IBD es una forma de IBD de moderada a grave. En algunas realizaciones, la IBD es una forma de IBD moderada. En varias de otras realizaciones, se determina que el sujeto tenga un aumento de la expresión de TL1A. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TL1A provoca una disminución de TL1A en el sujeto tratado. En realizaciones de ejemplo, el anticuerpo anti-TL1A comprende una cualquiera de las realizaciones de anticuerpos anti-TL1A proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A comprende el anticuerpo A, B, C, D, E, F, G, H, I, A2, B2, C2, D2, E2, F2, G2, H2 o I2. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TL1A comprende una cualquiera de los anticuerpos de la **Tabla 1**. Como ejemplo no limitativo, el anticuerpo anti-TL1A

comprende el anticuerpo A219.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden el tratamiento de pacientes con un anticuerpo anti-TL1A que comprende concentraciones más altas de TL1A en comparación con los pacientes que no tienen una enfermedad o afección en el presente documento. En algunas realizaciones, los métodos comprenden el tratamiento de pacientes con un anticuerpo anti-TL1A que comprende concentraciones más altas de DR3 en comparación con los pacientes que no tienen una enfermedad o afección en el presente documento. Por ejemplo, los pacientes que no tienen una enfermedad o afección en el presente documento no tienen inflamación y/o fibrosis. Las concentraciones de TL1A incluyen concentraciones de proteína TL1A, RNA y/o DNA en una muestra biológica del sujeto.

Los anticuerpos anti-TL1A descritos en el presente documento pueden mejorar sustancialmente los resultados de los pacientes con IBD que están predispuestos a una mayor expresión de TL1A. Como ejemplo, los pacientes se seleccionan para el tratamiento con un anticuerpo anti-TL1A del presente documento según el aumento de la expresión de TL1A en el paciente en comparación con una cantidad de referencia (p. ej., de un sujeto que no tiene IBD). Los pacientes pueden seleccionarse para una mayor expresión de TL1A según lo determinado por un ensayo de genotipado para determinar la presencia de un genotipo asociado con una mayor expresión de TL1A. TL1A y ácidos nucleicos que codifican TL1A (Miembro 15 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral [*TNFSF15*]) se proporcionan según lo establecido por Entrez Gene: 9966; UniProtKB: O95150.

En algunas realizaciones, un sujeto se refiere a cualquier animal, incluidos, entre otros, humanos, primates no humanos, roedores y animales domésticos y de caza, que va a recibir un tratamiento particular. Los primates incluyen a los chimpancés, los macaco cangrejeros, los monos araña y los macacos, p. ej., los macacos Rhesus. Los roedores incluyen ratones, ratas, marmotas, hurones, conejos y hámsters. Los animales domésticos y de caza incluyen vacas, caballos, cerdos, ciervos, bisontes, búfalos, especies felinas, p. ej., gato doméstico, especies caninas, p. ej., perro, zorro, lobo, especies de aves, p. ej., pollo, emú, avestruz y pescado, p. ej., trucha, bagre y salmón. En varias realizaciones, un sujeto puede ser uno que

ha sido anteriormente diagnosticado o identificado como que sufre o tiene una afección que necesita tratamiento. En determinadas realizaciones, el sujeto es un humano. En varias realizaciones, el sujeto diagnosticado anteriormente o identificado como que padece o tiene una afección puede o no haberse sometido a tratamiento para una afección. En algunas realizaciones, un sujeto también puede ser uno que no haya sido diagnosticado anteriormente como portador de una afección (es decir, un sujeto que presenta uno o más factores de riesgo para una condición). Un “sujeto que necesita tratamiento” para una determinada enfermedad puede ser un sujeto que tenga esa enfermedad, al que se le haya diagnosticado esa enfermedad o que corra el riesgo de contraerla. En algunas realizaciones, el sujeto es un “paciente” al que se le ha diagnosticado una enfermedad o afección descrita en el presente documento. En algunos casos, el sujeto padece un síntoma relacionado con una enfermedad o afección descrita en el presente documento (p. ej., dolor abdominal, calambres, diarrea, sangrado rectal, fiebre, pérdida de peso, fatiga, pérdida de apetito, deshidratación y desnutrición, anemia o úlceras).

En algunas realizaciones, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un anticuerpo eficaz para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto o mamífero. En algunos casos, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco reduce la gravedad de los síntomas de la enfermedad o el trastorno. En algunos casos, la enfermedad o trastorno comprende la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la enfermedad de Crohn (CD) o la colitis ulcerosa (UC). En algunos casos, la IBD, la CD y/o la UC son formas graves o médicamente refractarias de la IBD, la CD y/o la UC. Algunos ejemplos no limitantes de los síntomas de la IBD, la CD y/o la UC incluyen, a mero título enunciativo, diarrea, fiebre, fatiga, dolor abdominal, calambres abdominales, inflamación, ulceración, náuseas, vómitos, sangrado, sangre en las heces, disminución del apetito y pérdida de peso.

En algunas realizaciones, los términos "tratar" o "tratar" como se usan en el presente documento se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas (p. ej., progresión de la enfermedad), donde el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) la afección patológica en cuestión. El tratamiento terapéutico incluye aliviar la

condición y aliviar los síntomas de la condición. En algunos aspectos proporcionados en el presente documento, los sujetos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen una enfermedad o afección, así como aquellos susceptibles de desarrollar la enfermedad o afección. La enfermedad o afección puede comprender una enfermedad o afección inflamatoria.

Las composiciones farmacéuticas pueden suministrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz. La precisa cantidad terapéuticamente eficaz es esa cantidad de composición que producirá los resultados más eficaces en función de la eficacia del tratamiento en un sujeto dado. Esta cantidad variará según uno o más de una serie de factores, incluidas, a mero título enunciativo, las características del compuesto terapéutico (incluida la actividad, la farmacocinética, la farmacodinámica y la biodisponibilidad), la condición fisiológica del sujeto (incluidos sexo, edad, tipo y estadio de la enfermedad, estado físico general, reactividad a una dosis determinada, tipo de medicación), la naturaleza del transportador o los portadores farmacéuticamente aceptables en la formulación y la vía de administración. Un experto en la técnica clínica y farmacológica será capaz de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz a través de la experimentación habitual, por ejemplo, mediante el monitoreo de la respuesta de un sujeto a la administración de un compuesto y el ajuste consiguiente de la dosificación. Para obtener orientación adicional, véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro ed. 20th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000).

Para el tratamiento de la enfermedad, la dosis adecuada de un anticuerpo depende del tipo de enfermedad que se debe tratar, la gravedad y el curso de la enfermedad, el grado de respuesta de la enfermedad, si el anticuerpo se administra con fines terapéuticos o preventivos, el tratamiento anterior y la historia clínica del paciente. El médico también puede ajustar la dosificación en el caso de cualquier complicación y a criterio del médico tratante. El médico que administra [la medicación] puede determinar las dosis óptimas, las metodologías posológicas y las tasas de repetición. El anticuerpo TL1A puede administrarse una vez o durante una serie de tratamientos que duran de varios días a varios meses, o hasta lograr una cura o una disminución del estado de la enfermedad (p. ej., tratamiento o mejora de los

síntomas de IBD). La duración del tratamiento depende del progreso clínico del sujeto y de la reactividad al tratamiento. En determinadas realizaciones, la dosificación va de 0,01 µg a 100 mg por kg de peso corporal, y puede administrarse una o más veces por día, por semana, por mes o por año.

En un aspecto, un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria comprende administrar a un sujeto un anticuerpo anti-TL1A. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra una dosis de hasta aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra una dosis de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunos casos, la dosis es de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 160 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 160 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 160 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 160 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 160 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 160 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 160 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 160 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 160 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 170 mg a aproximadamente 1000 mg , aproximadamente 170 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 170 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 170 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 170 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 170 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 170 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 170 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 170 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 175 mg a

aproximadamente 700 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 175 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 180 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 180 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 180 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 180 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 180 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 180 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 180 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 180 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 180 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 190 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 190 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 190 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 190 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 190 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 190 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 190 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 190 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 190 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg. En algunos casos, la dosis es de aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg,

aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 1000 mg.

En algunos casos se administra un anti-TL1A a dosis fija, p. ej., aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg o aproximadamente 1000 mg. En algunos casos, se administra un anti-TL1A según el peso (kg) del sujeto. Por ejemplo, el anti-TL1A se administra a una dosis de aproximadamente 0,15 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, o aproximadamente 0,15 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,5 mg/kg, aproximadamente 3,0 mg/kg, aproximadamente 3,5 mg/kg, aproximadamente 4,0 mg/kg, aproximadamente 4,5 mg/kg, aproximadamente 5,0 mg/kg, aproximadamente 5,5 mg/kg, aproximadamente 6,0 mg/kg, aproximadamente 6,5 mg/kg, aproximadamente 7,0 mg/kg, aproximadamente 7,5 mg/kg, aproximadamente 8,0 mg/kg, aproximadamente 8,5 mg/kg, aproximadamente 9,0 mg/kg, aproximadamente 9,5 mg/kg, aproximadamente 10,0 mg/kg, aproximadamente 11 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg, aproximadamente 17 mg/kg, aproximadamente 18 mg/kg, aproximadamente 19 mg/kg, o aproximadamente 20 mg/kg.

En algunas realizaciones, se administra por vía subcutánea una dosis de anti-TL1A. En algunas realizaciones, se administra por vía intravenosa una dosis de anti-TL1A.

Para inyección subcutánea, la dosis puede administrarse en una o múltiples inyecciones. Como ejemplo no limitativo, se puede administrar una dosis que comprende aproximadamente

800 mg de anti-TL1A en aproximadamente 2, 3, 4 o 5 inyecciones. Como ejemplo adicional, la dosis que comprende aproximadamente 800 mg de anticuerpo anti-TL1A se administra en aproximadamente 4 inyecciones de aproximadamente 200 mg/mL. En algunas realizaciones, la dosis se puede administrar en una inyección. Por ejemplo, se administra una dosis que comprende aproximadamente 175-300 mg de anti-TL1A en una inyección de aproximadamente 175-250 mg/mL. Como otro ejemplo, se administra una dosis que comprende aproximadamente 175-300 mg de anti-TL1A en una inyección de aproximadamente 175-200 mg/mL.

En algunas realizaciones, una dosis y/o inyección de anti-TL1A se administra en un volumen de menos de aproximadamente 3 mL, menos de aproximadamente 2,9 mL, menos de aproximadamente 2,8 mL, menos de aproximadamente 2,7 mL, menos de aproximadamente 2,6 mL, menos de aproximadamente 2,5 mL, menos de aproximadamente 2,4 mL, menos de aproximadamente 2,3 mL, menos de aproximadamente 2,2 mL, menos de aproximadamente 2,1 mL, menos de aproximadamente 2 mL, menos de aproximadamente 1,9 mL, menos de aproximadamente 1,8 mL, menos de aproximadamente 1,7 mL, menos de aproximadamente 1,6 mL, menos de aproximadamente 1,5 mL, menos de aproximadamente 1,4 mL, menos de aproximadamente 1,3 mL, menos de aproximadamente 1,2 mL, menos de aproximadamente 1,1 mL, menos de aproximadamente 1,0 mL, menos de aproximadamente 0,9 mL, menos de aproximadamente 0,8 mL o menos de aproximadamente 0,7 mL. El volumen puede ser de al menos aproximadamente 0,5 mL. El volumen puede ser de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 3 mL, de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,9 mL, de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,8 mL, de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,7 mL, de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,6 mL, de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,5 mL, de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,4 mL, de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,3 mL, de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,2 mL, de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2,1 mL, de aproximadamente 0,5 mL a aproximadamente 2 mL, de 0,5 mL a aproximadamente 1,9 mL, de 0,5 a aproximadamente 1,8 mL, de 0,5 mL a

aproximadamente 1,7 mL, de 0,5 mL a aproximadamente 1,6 mL, de 0,5 mL a aproximadamente 1,0 mL, de 0,5 mL a aproximadamente 0,9 mL, de 0,5 mL a aproximadamente 0,8 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 3 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,9 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,8 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,7 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,6 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,5 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,4 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,3 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,2 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,1 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 2,0 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,9 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,8 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,7 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,6 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,5 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,4 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,3 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,2 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,1 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 1,0 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,9 mL, de aproximadamente 0,6 mL a aproximadamente 0,8 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 3 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,9 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,8 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,7 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,6 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,5 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,4 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,3 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,2 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,1 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 2,0 mL, de aproximadamente 0,7 mL aproximadamente 1,9 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,8 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,7 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,6 mL, de aproximadamente 0,7 mL a

aproximadamente 1,5 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,4 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,3 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,2 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,1 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 1,0 mL, de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,9 mL, o de aproximadamente 0,7 mL a aproximadamente 0,8 mL. En algunas realizaciones, la concentración de anti-TL1A en cada dosis y/o inyección es aproximadamente o mayor que aproximadamente 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, o 225 mg/mL de anti-TL1A.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar más de una dosis de anti-TL1A. Las dosis posteriores pueden tener la misma cantidad, menos o más que la cantidad de anti-TL1A que la primera dosis. Se puede administrar una dosis posterior aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después de la dosis anterior. Se puede administrar una dosis posterior aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después de la dosis anterior. La una o más dosis pueden ser de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 dosis. En un ejemplo no limitativo, anti-TL1A se administra en aproximadamente 6 dosis, opcionalmente cada dos semanas. En otro ejemplo no limitante, se administra anti-TL1A en aproximadamente 12 dosis, opcionalmente semanalmente. En algunas realizaciones, una o más dosis de anti-TL1A se administran durante un periodo de inducción. El periodo de inducción puede ser de aproximadamente 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 semanas. Como ejemplo no limitativo, el periodo de inducción es de aproximadamente 12 semanas. Después del periodo de inducción, el sujeto puede ser tratado más, p. ej., con dosis adicionales de anti-TL1A en un periodo de mantenimiento. En algunas realizaciones, el periodo de mantenimiento comprende administrar anti-TL1A cada 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, o cada 1, 2, 3 o 4 semanas. En un ejemplo de realización, el periodo de mantenimiento comprende administrar anti-TL1A cada 2 o 4 semanas. En una realización no limitante, la primera dosis es una dosis IV y una o más dosis posteriores son una dosis SC. En algunas realizaciones, una o más dosis son IV. En algunas realizaciones, una o más dosis son SC. En algunas realizaciones, un periodo de

inducción comprende la administración IV. En algunas realizaciones, un periodo de mantenimiento comprende la administración SC.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una primera dosis de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la dosis comprende aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg de anti-TL1A, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg. mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg o aproximadamente 1000 mg anti-TL1A. En algunas realizaciones, la primera dosis comprende aproximadamente 800 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la primera dosis comprende aproximadamente 800 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea. En realizaciones de ejemplo, la primera dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar a un sujeto la primera dosis de anti-TL1A en un primer punto temporal y una segunda dosis de anti-TL1A en un segundo punto temporal. En algunos casos, el segundo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del primer punto temporal. En algunos casos, el segundo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del primer punto temporal. En algunos casos, la segunda dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la primera dosis. En algunos casos, la segunda dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la primera dosis.

En algunos casos, la segunda dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg o aproximadamente 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la segunda dosis comprende aproximadamente 175-300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente de 1 semana después de la primera dosis. En realizaciones de ejemplo, la segunda dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente de 2 semanas después de la primera dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una tercera dosis de anti-TL1A en un tercer punto temporal. En algunos casos, el tercer punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del segundo punto temporal. En algunos casos, el tercer punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del segundo punto temporal. En algunos casos, la tercera dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la segunda dosis. En algunos casos, la tercera dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la segunda dosis. En algunos casos, la tercera dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 400 mg a

aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg o aproximadamente 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la tercera dosis comprende aproximadamente 175-300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente 1 semana después de la segunda dosis. En realizaciones de ejemplo, la tercera dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la segunda dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una cuarta dosis de anti-TL1A en un cuarto punto temporal. En algunos casos, el cuarto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del tercer punto temporal. En algunos casos, el cuarto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del tercer punto temporal. En algunos casos, la cuarta dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la tercera dosis. En algunos casos, la cuarta dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la tercera dosis. En algunos casos, la cuarta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg,

aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg o aproximadamente 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la cuarta dosis comprende aproximadamente 175-300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente 1 semana después de la tercera dosis. En realizaciones de ejemplo, la cuarta dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la tercera dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una quinta dosis de anti-TL1A en un quinto punto temporal. En algunos casos, el quinto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del cuarto punto temporal. En algunos casos, el quinto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del cuarto punto temporal. En algunos casos, la quinta dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la cuarta dosis. En algunos casos, la quinta dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la cuarta dosis. En algunos casos, la quinta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg o aproximadamente 700 mg de anti-

TL1A. En realizaciones de ejemplo, la quinta dosis comprende aproximadamente 175-300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente 1 semana después de la cuarta dosis. En realizaciones de ejemplo, la quinta dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la cuarta dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una sexta dosis de anti-TL1A en un sexto punto temporal. En algunos casos, el sexto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del quinto punto temporal. En algunos casos, el sexto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del quinto punto temporal. En algunos casos, la sexta dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la quinta dosis. En algunos casos, la sexta dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la quinta dosis. En algunos casos, la sexta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg o aproximadamente 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la sexta dosis comprende aproximadamente 175-300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente 1 semana después de la quinta dosis. En realizaciones de ejemplo, la sexta dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas

después de la quinta dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una séptima dosis de anti-TL1A en un séptimo punto temporal. En algunos casos, el séptimo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del sexto punto temporal. En algunos casos, el séptimo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del sexto punto temporal. En algunos casos, la séptima dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la sexta dosis. En algunos casos, la séptima dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la sexta dosis. En algunos casos, la séptima dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg o aproximadamente 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la séptima dosis comprende aproximadamente 175-300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente 1 semana después de la sexta dosis. En realizaciones de ejemplo, la séptima dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la sexta dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una octava dosis de anti-TL1A en un octavo punto temporal. En algunos casos, el octavo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23,

24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del séptimo punto temporal. En algunos casos, el octavo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del séptimo punto temporal. En algunos casos, la octava dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la séptima dosis. En algunos casos, la octava dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la séptima dosis. En algunos casos, la octava dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o de aproximadamente 150 mg, aproximadamente de 160 mg, aproximadamente de 170 mg, aproximadamente de 180 mg, aproximadamente de 190 mg, aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 210 mg, aproximadamente de 220 mg, aproximadamente de 230 mg, aproximadamente de 240 mg, aproximadamente de 250 mg, aproximadamente de 300 mg, aproximadamente de 350 mg, aproximadamente de 400 mg, aproximadamente de 450 mg, aproximadamente de 500 mg, aproximadamente de 550 mg, aproximadamente de 600 mg, aproximadamente de 650 mg, o aproximadamente de 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la octava dosis comprende aproximadamente de 175 mg a 300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente de 1 semana después de la séptima dosis. En realizaciones de ejemplo, la octava dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la séptima dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una novena dosis de anti-TL1A en un noveno punto temporal. En algunos casos, el noveno punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del octavo punto temporal. En algunos casos, el noveno punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del octavo punto temporal. En algunos casos, la novena dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la octava dosis. En algunos casos, la novena dosis comprende una cantidad diferente de anti-

TL1A que la octava dosis. En algunos casos, la novena dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o de aproximadamente 150 mg, aproximadamente de 160 mg, aproximadamente de 170 mg, aproximadamente de 180 mg, aproximadamente de 190 mg, aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 210 mg, aproximadamente de 220 mg, aproximadamente de 230 mg, aproximadamente de 240 mg, aproximadamente de 250 mg, aproximadamente de 300 mg, aproximadamente de 350 mg, aproximadamente de 400 mg, aproximadamente de 450 mg, aproximadamente de 500 mg, aproximadamente de 550 mg, aproximadamente de 600 mg, aproximadamente de 650 mg, o aproximadamente de 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la novena dosis comprende aproximadamente de 175 mg a 300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente de 1 semana después de la octava dosis. En realizaciones de ejemplo, la novena dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la octava dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una décima dosis de anti-TL1A en un décimo punto temporal. En algunos casos, el décimo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del noveno punto temporal. En algunos casos, el décimo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del noveno punto temporal. En algunos casos, la décima dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la novena dosis. En algunos casos, la décima dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la novena dosis. En algunos casos, la décima dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 400 mg a

aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o de aproximadamente 150 mg, aproximadamente de 160 mg, aproximadamente de 170 mg, aproximadamente de 180 mg, aproximadamente de 190 mg, aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 210 mg, aproximadamente de 220 mg, aproximadamente de 230 mg, aproximadamente de 240 mg, aproximadamente de 250 mg, aproximadamente de 300 mg, aproximadamente de 350 mg, aproximadamente de 400 mg, aproximadamente de 450 mg, aproximadamente de 500 mg, aproximadamente de 550 mg, aproximadamente de 600 mg, aproximadamente de 650 mg, o aproximadamente de 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la décima dosis comprende aproximadamente de 175 mg a 300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente de 1 semana después de la novena dosis. En realizaciones de ejemplo, la décima dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la novena dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una undécima dosis de anti-TL1A en un undécimo punto temporal. En algunos casos, el undécimo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del décimo punto temporal. En algunos casos, el undécimo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del décimo punto temporal. En algunos casos, la undécima dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la décima dosis. En algunos casos, la undécima dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la décima dosis. En algunos casos, la undécima dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o de aproximadamente 150 mg, aproximadamente de 160 mg, aproximadamente de 170 mg, aproximadamente de 180 mg, aproximadamente de 190 mg, aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 210 mg,

aproximadamente de 220 mg, aproximadamente de 230 mg, aproximadamente de 240 mg, aproximadamente de 250 mg, aproximadamente de 300 mg, aproximadamente de 350 mg, aproximadamente de 400 mg, aproximadamente de 450 mg, aproximadamente de 500 mg, aproximadamente de 550 mg, aproximadamente de 600 mg, aproximadamente de 650 mg, o aproximadamente de 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la undécima dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente 1 semana después de la décima dosis. En realizaciones de ejemplo, la undécima dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la décima dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una duodécima dosis de anti-TL1A en un duodécimo punto temporal. En algunos casos, el duodécimo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del undécimo punto temporal. En algunos casos, el duodécimo punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del undécimo punto temporal. En algunos casos, la duodécima dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la undécima dosis. En algunos casos, la duodécima dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la undécima dosis. En algunos casos, la duodécima dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o de aproximadamente 150 mg, aproximadamente de 160 mg, aproximadamente de 170 mg, aproximadamente de 180 mg, aproximadamente de 190 mg, aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 210 mg, aproximadamente de 220 mg, aproximadamente de 230 mg, aproximadamente de 240 mg, aproximadamente de 250 mg, aproximadamente de 300 mg, aproximadamente de 350 mg, aproximadamente de 400 mg, aproximadamente de 450 mg, aproximadamente de 500 mg, aproximadamente de 550 mg, aproximadamente de 600 mg,

aproximadamente de 650 mg, o aproximadamente de 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la duodécima dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente 1 semana después de la undécima dosis. En realizaciones de ejemplo, la duodécima dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la undécima dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una decimotercera dosis de anti-TL1A en un decimotercer punto temporal. En algunos casos, el decimotercer punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del decimosegundo punto temporal. En algunos casos, el decimotercer punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del duodécimo punto temporal. En algunos casos, la decimotercera dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la decimosegunda dosis. En algunos casos, la decimotercera dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la duodécima dosis. En algunos casos, la decimotercera dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o de aproximadamente 150 mg, aproximadamente de 160 mg, aproximadamente de 170 mg, aproximadamente de 180 mg, aproximadamente de 190 mg, aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 210 mg, aproximadamente de 220 mg, aproximadamente de 230 mg, aproximadamente de 240 mg, aproximadamente de 250 mg, aproximadamente de 300 mg, aproximadamente de 350 mg, aproximadamente de 400 mg, aproximadamente de 450 mg, aproximadamente de 500 mg, aproximadamente de 550 mg, aproximadamente de 600 mg, aproximadamente de 650 mg, o aproximadamente de 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la decimotercera dosis comprende aproximadamente de 175 mg a 300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea

aproximadamente de 1 semana después de la duodécima dosis. En realizaciones de ejemplo, la decimotercera dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la duodécima dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una decimocuarta dosis de anti-TL1A en un decimocuarto punto temporal. En algunos casos, el decimocuarto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del decimotercer punto temporal. En algunos casos, el decimocuarto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del decimotercer punto temporal. En algunos casos, la decimocuarta dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la decimotercera dosis. En algunos casos, la decimocuarta dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la decimotercera dosis. En algunos casos, la decimocuarta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o de aproximadamente 150 mg, aproximadamente de 160 mg, aproximadamente de 170 mg, aproximadamente de 180 mg, aproximadamente de 190 mg, aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 210 mg, aproximadamente de 220 mg, aproximadamente de 230 mg, aproximadamente de 240 mg, aproximadamente de 250 mg, aproximadamente de 300 mg, aproximadamente de 350 mg, aproximadamente de 400 mg, aproximadamente de 450 mg, aproximadamente de 500 mg, aproximadamente de 550 mg, aproximadamente de 600 mg, aproximadamente de 650 mg, o aproximadamente de 700 mg de anti-TL1A. En realizaciones de ejemplo, la decimocuarta dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente 1 emana después de la decimotercera dosis. En realizaciones de ejemplo, la decimocuarta dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la decimotercera dosis.

En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una decimoquinta dosis de anti-TL1A en un decimoquinto punto temporal. En algunos casos, el decimoquinto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después del decimocuarto punto temporal. En algunos casos, el decimoquinto punto temporal es aproximadamente 1, 2, 3 o 4 semanas después del decimocuarto punto temporal. En algunos casos, la decimoquinta dosis comprende la misma cantidad de anti-TL1A que la decimocuarta dosis. En algunos casos, la decimoquinta dosis comprende una cantidad diferente de anti-TL1A que la decimocuarta dosis. En algunos casos, la decimoquinta dosis comprende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 475 mg a aproximadamente 525 mg, o de aproximadamente 150 mg, aproximadamente de 160 mg, aproximadamente de 170 mg, aproximadamente de 180 mg, aproximadamente de 190 mg, aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 210 mg, aproximadamente de 220 mg, aproximadamente de 230 mg, aproximadamente de 240 mg, aproximadamente de 250 mg, aproximadamente de 300 mg, aproximadamente de 350 mg, aproximadamente de 400 mg, aproximadamente de 450 mg, aproximadamente de 500 mg, aproximadamente de 550 mg, aproximadamente de 600 mg, aproximadamente de 650 mg, o aproximadamente de 700 mg de anti-TL1A. En las realizaciones de ejemplo, la decimoquinta dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A administrados por vía subcutánea aproximadamente 1 semana después de la decimocuarta dosis. En algunas realizaciones, la decimoquinta dosis comprende aproximadamente 500 mg de anti-TL1A administrados por vía intravenosa aproximadamente 2 semanas después de la decimocuarta dosis.

En algunas realizaciones en las que el sujeto responde al tratamiento, el sujeto es tratado además con anti-TL1A en una fase de mantenimiento. Como ejemplo no limitante, el tratamiento comprende de 1 dosis a aproximadamente 20 dosis, de 1 dosis a

aproximadamente 12 dosis, de 1 dosis a aproximadamente 6 dosis, de aproximadamente 6 dosis o de aproximadamente 12 dosis. En algunas realizaciones, la fase de mantenimiento comprende la administración de aproximadamente de 150 mg a aproximadamente de 250 mg, aproximadamente de 150 mg a aproximadamente de 225 mg, aproximadamente de 150 mg a aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 175 mg a aproximadamente de 225 mg, aproximadamente de 175 mg a aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 150 mg, aproximadamente de 160 mg, aproximadamente de 170 mg, aproximadamente de 180 mg, aproximadamente de 190 mg, aproximadamente de 200 mg, aproximadamente de 210 mg, aproximadamente de 220 mg, aproximadamente de 230 mg, aproximadamente de 240 mg o aproximadamente de 250 mg de anti-TL1A en una o más dosis. En algunos casos, el mantenimiento comprende la administración de una dosis de anti-TL1A cada 1, 2, 3 o 4 semanas. En algunos casos, el mantenimiento comprende la administración de una dosis de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 300 mg cada 2 semanas. En algunos casos, el mantenimiento comprende la administración de una dosis de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 300 mg cada 4 semanas. En algunos casos, la administración es subcutánea. En algunos casos, la administración es intravenosa.

En un aspecto, un método de tratamiento comprende la administración al sujeto de una primera dosis en el día 0, una segunda dosis en el día 7, una tercera dosis en el día 14, una cuarta dosis en el día 21, una quinta dosis en el día 28, una sexta dosis en el día 35, una séptima dosis en el día 42, una octava dosis en el día 49, una novena dosis en el día 56, una décima dosis en el día 63, una undécima dosis en el día 70, una duodécima dosis en el día 77, y opcionalmente se administra una decimotercera dosis en el día 84. En algunas realizaciones, la primera dosis comprende aproximadamente 500 mg a 1000 mg o aproximadamente 800 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la segunda dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la tercera dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la quinta dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A.

En algunas realizaciones, la sexta dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la séptima dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la octava dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la novena dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la décima dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la undécima dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la duodécima dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la decimotercera dosis comprende aproximadamente 175 mg a 300 mg de anti-TL1A. El anti-TL1A puede administrarse por vía subcutánea, por ejemplo, en una composición divulgada en el presente documento. En algunas realizaciones en las que el sujeto responde al tratamiento, el sujeto es tratado además con anti-TL1A en una fase de mantenimiento. En algunos casos, el mantenimiento comprende la administración de una dosis de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 300 mg cada 2 semanas. En algunos casos, el mantenimiento comprende la administración de una dosis de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 300 mg cada 4 semanas. En algunos casos, la administración de mantenimiento es subcutánea. En algunos casos, la administración de mantenimiento es intravenosa. En una realización no limitante, la primera dosis es una dosis IV y una o más dosis posteriores son una dosis SC. Por ejemplo, en algunos casos, el periodo de inducción comprende la administración intravenosa y el periodo de mantenimiento comprende la administración subcutánea.

En un aspecto, un método de tratamiento comprende administrar al sujeto una primera dosis en el día 0, una segunda dosis en el día 14, una tercera dosis en el día 28, una cuarta dosis en el día 42, una quinta dosis en el día 56, una sexta dosis en el día 70, y opcionalmente una séptima dosis en el día 84. En algunas realizaciones, la primera dosis comprende aproximadamente 400 mg a 600 mg o aproximadamente 500 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la segunda dosis comprende aproximadamente 400 mg a 600 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la tercera dosis comprende aproximadamente 400 mg a 600 mg de

anti-TL1A. En algunas realizaciones, la cuarta dosis comprende aproximadamente 400 mg a 600 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la quinta dosis comprende aproximadamente 400 mg a 600 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la sexta dosis comprende aproximadamente 400 mg a 600 mg de anti-TL1A. En algunas realizaciones, la séptima dosis comprende aproximadamente 400 mg a 600 mg de anti-TL1A. El anti-TL1A se puede administrar por vía intravenosa, por ejemplo, diluyendo una composición del presente documento hasta un volumen adecuado para la administración, como aproximadamente 250 mL. En algunos casos, el mantenimiento comprende la administración de una dosis de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 300 mg cada 2 semanas. En algunos casos, el mantenimiento comprende la administración de una dosis de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 300 mg cada 4 semanas. En algunos casos, la administración de mantenimiento es subcutánea. En algunos casos, la administración de mantenimiento es intravenosa. En una realización no limitante, la primera dosis es una dosis IV y una o más dosis posteriores son una dosis SC. Por ejemplo, en algunos casos, el periodo de inducción comprende la administración intravenosa y el periodo de mantenimiento comprende la administración subcutánea.

5. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de las realizaciones descritas en el presente documento y no deben interpretarse como una limitación del alcance de esta divulgación. En la medida en que se mencionan materiales específicos, es simplemente con fines ilustrativos y no pretende ser limitativo. Un experto en la materia puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de la capacidad inventiva y sin apartarse del alcance de la presente divulgación.

Ejemplo 1: Diseño de anticuerpos anti-TL1A humanizados

Se emplearon dos estrategias diferentes para identificar variantes humanizadas que se expresan bien en células de mamífero, conservan la unión a TL1A y muestran un alto contenido monomérico.

La primera estrategia utilizó una variante previamente humanizada, denominada ASX, que

muestra un alto contenido monomérico (98%) y se expresa bien (30 µg/mL en cultivos transitorios a pequeña escala) como plantilla para mutagénesis adicional. Sin embargo, ASX contiene un número significativo de residuos de estructura murina, ocho residuos de la cadena pesada y 7 de la cadena ligera, que pueden suponer un riesgo de inmunogenia. Las plantillas de las cadenas pesadas y ligeras de ASX se utilizaron para mutar sistemáticamente los residuos de estructura murina por residuos humanos correspondientes a la estructura de la línea germinal humana más estrechamente relacionada. El objetivo de esta estrategia era reducir el número total de residuos de estructura murina, mientras preserva al mismo tiempo las características favorables de expresión y solubilidad de ASX. Dado que ASX contenía 15 residuos de la estructura murina, había 2^15 (32.768) variantes distintas (que restringe cada posición al residuo murino o al humano) que se podían preparar y probar.

La segunda estrategia utilizó una variante previamente humanizada, denominada c34, que se expresa bien (17 µg/mL en cultivos transitorios a pequeña escala) y contiene CDR optimizadas para la unión dentro de una estructura de línea germinal totalmente humana, como plantilla para mutagénesis adicional. La expresión a gran escala de c34 dio como resultado un contenido monomérico subóptimo (55-60%) de manera inesperada. Las plantillas de las cadenas pesadas y ligeras del c34 se utilizaron para mutar sistemáticamente ciertos residuos de la estructura a residuos murinos correspondientes a la estructura original del anticuerpo murino. El objetivo de esta estrategia era mejorar la solubilidad del c34 (contenido monomérico) mediante la introducción del menor número posible de residuos de estructura murina (al minimizar los posibles riesgos de inmunogenia), mientras se conservaban las características de expresión favorables del c34.

Para ambas estrategias, el enfoque inicial consistió en escanear diferentes residuos de la estructura, uno a la vez, y expresar y caracterizar las variantes. Así, se introdujeron residuos de estructura humana en la variante ASX donde esta difería de la c34 y, a la inversa, se introdujeron mutaciones de estructura murina en la variante c34 cuando esta difería de ASX. El escaneo inicial identificó ciertos residuos de estructura y CDR que tenían un impacto mínimo en las características mostradas por el anticuerpo plantilla, mientras que otras

mutaciones tenían un impacto más drástico, favorable en algunos casos y desfavorable en otros. La información obtenida de la exploración posicional se utilizó posteriormente de forma iterativa y combinatoria, para identificar múltiples variantes con características favorables. Es importante destacar que, al aplicar un enfoque por etapas, iterativo y combinatorio, se identificaron las variantes beneficiosas sin necesidad de expresar y caracterizar 32.768 variantes distintas.

En algunos casos, se evaluó la mutación del primer residuo de la cadena pesada de glutamina a ácido aspártico o ácido glutámico, solo o en combinación con otras mutaciones.

Además, para ambas estrategias también se mutaron ciertos residuos CDR para determinar el impacto en la expresión y la solubilidad. Por ejemplo, se examinó un número limitado de mutaciones en HCDR2, HCDR3 y LCDR3. Al igual que en el caso de las estructuras, las mutaciones se limitaron principalmente al residuo CDR murino original o a las mutaciones anteriormente identificadas como aumentadoras de la afinidad de unión.

Por último, para ambas estrategias se utilizó el “barajado” de las cadenas pesadas y ligeras. En concreto, al principio del proceso se identificaron ciertas cadenas ligeras humanas que contenían pocos residuos de estructura murina y que tenían un impacto favorable en la expresión del anticuerpo con mayor contenido monomérico, y se emparejaron con varias cadenas pesadas de ingeniería genética para acelerar el proceso de identificación de variantes adecuadas.

En la **Tabla 1** se muestran ejemplos de ciertos anticuerpos diseñados.

Tabla 1. Secuencias de la región variable de determinados anticuerpos anti-TL1A

Anticuerpo	**Región variable de cadena pesada SEQ ID NO:**	**Región variable de cadena ligera SEQ ID NO**
A15	108	203
A29	108	205
A30	108	204
A31	136	205
A32	137	205
A33	137	202
A34	107	208
A35	138	208
A36	139	208
A37	140	208
A38	141	208
A39	142	208
A40	143	208
A41	115	208
A42	144	208
A43	145	208
A44	146	208
A45	120	208
A46	147	208
A47	148	208
A48	108	210
A49	108	211

Anticuerpo	**Región variable de cadena pesada SEQ ID NO:**	**Región variable de cadena ligera SEQ ID NO**
A50	108	212
A51	108	213
A52	108	214
A53	146	208
A54	149	208
A55	109	208
A56	108	215
A57	150	202
A58	125	202
A59	117	202
A60	151	202
A61	152	202
A62	153	202
A63	154	202
A64	121	202
A65	128	202
A66	155	202
A67	122	202
A68	123	202
A69	156	202
A70	157	202
A71	158	202
A72	131	202
A73	157	205

Anticuerpo	**Región variable de cadena pesada SEQ ID NO:**	**Región variable de cadena ligera SEQ ID NO**
A74	158	205
A75	131	205
A76	159	202
A77	160	202
A78	124	202
A79	107	208
A81	139	208
A82	140	208
A83	144	208
A85	136	209
A86	136	216
A87	136	217
A88	136	218
A89	136	219
A90	136	220
A91	133	202
A92	161	202
A93	162	202
A94	124	202
A95	131	205
A96	128	205
A97	121	202
A98	122	202
A99	123	202

Anticuerpo	**Región variable de cadena pesada SEQ ID NO:**	**Región variable de cadena ligera SEQ ID NO**
A100	107	204
A101	140	204
A102	115	204
A103	120	204
A104	139	204
A105	143	204
A107	108	202
A108	156	205
A109	133	205
A110	125	205
A111	150	205
A112	117	205
A113	124	205
A114	121	205
A115	122	205
A116	123	205
A117	151	205
A118	153	205
A119	159	205
A120	154	205
A121	163	204
A122	113	204
A123	112	204
A124	164	204

Anticuerpo	**Región variable de cadena pesada SEQ ID NO:**	**Región variable de cadena ligera SEQ ID NO**
A125	105	204
A126	114	204
A127	118	204
A128	111	204
A129	110	204
A130	121	205
A132	128	206
A133	121	206
A134	122	206
A135	133	206
A136	125	206
A137	121	207
A138	122	207
A139	110	207
A140	110	202
A141	111	207
A142	111	202
A143	136	202
A144	111	204
A145	133	201
A146	125	201
A147	117	201
A148	121	201
A149	122	201

Anticuerpo	**Región variable de cadena pesada SEQ ID NO:**	**Región variable de cadena ligera SEQ ID NO**
A150	128	201
A151	124	201
A152	131	201
A153	133	205
A154	125	205
A155	121	205
A156	122	205
A157	104	204
A158	101	204
A159	119	204
A160	102	204
A161	165	204
A162	106	204
A163	166	204
A164	167	204
A165	139	205
A166	146	205
A167	120	205
A168	147	205
A169	126	205
A170	135	205
A171	168	205
A172	130	205
A173	127	205

Anticuerpo	**Región variable de cadena pesada SEQ ID NO:**	**Región variable de cadena ligera SEQ ID NO**
A174	132	205
A175	126	201
A176	135	201
A177	168	201
A178	130	201
A179	127	201
A180	132	201
A181	107	202
A182	138	202
A183	140	202
A184	145	202
A185	147	202
A186	144	202
A187	120	202
A188	115	202
A189	146	202
A190	141	202
A191	142	202
A192	143	202
A193	109	205
A194	103	205
A195	169	205
A196	129	205
A197	116	205

Anticuerpo	**Región variable de cadena pesada SEQ ID NO:**	**Región variable de cadena ligera SEQ ID NO**
A198	134	205
A199	109	201
A200	103	201
A201	169	201
A202	129	201
A203	116	201
A204	134	201
A205	109	202
A206	103	202
A207	169	202
A208	129	202
A209	116	202
A210	134	202
A211	108	201
A212	107	201
A213	106	201
A214	111	201
A215	110	201
A216	112	201
A217	101	201
A218	119	201
A219	104	201
A220	102	205
A221	105	201

Anticuerpo	Región variable de cadena pesada SEQ ID NO:	Región variable de cadena ligera SEQ ID NO
A222	114	201
A223	103	202
A224	116	201
A500	301	303
A501	302	303

Como se utiliza en el presente documento, la referencia a A(número), se refiere a un anticuerpo de esta tabla. Por ejemplo, A15 utilizado en el presente documento se refiere a A15 en la **Tabla 1**.

Ejemplo 2: Generación y caracterización de anticuerpos anti-TL1A humanizados

Se prepararon y caracterizaron anticuerpos anti-TL1A humanizados diseñados en el Ejemplo 1.

Clonación de anticuerpos humanizados

El DNA que codifica la secuencia líder y las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de las variantes humanizadas de interés se clonó en pFuse1-hIgG1-Fc1 (InvivoGen) y pFuse2-CLig-hk (InvivoGen), respectivamente. Se clonaron dos plantillas distintas de cadenas pesadas humanizadas, denominadas ASX-HC y c34-HC, y cuatro plantillas distintas de cadenas ligeras humanizadas, denominadas ASX-LC, cH3-1, c34-LC, cXL3-13-LC y cXL3-15-LC.

Para introducir mutaciones en las plantillas, se utilizó el equipo de mutagénesis dirigida al sitio QuickChange (Agilent, n.° de cat. 200518) siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, la mutagénesis se realizó mediante DNA plasmídico bicatenario minipreparado, dos cebadores oligonucleótidos sintéticos que contenían la mutación deseada, polimerasa PfuTurbo® DNA y un cebador de temperatura. Después de los ciclos de temperatura, el producto se trató con Dpn I. El DNA del vector mellado que contenía la o las mutaciones de interés se utilizó para transformar las bacterias. Posteriormente, se recolectaron las colonias,

se secuenció el DNA para confirmar la mutagénesis y se utilizó posteriormente para la transfección de células FreeStyle 293-F de mamífero.

Expresión de anticuerpos

La expresión a pequeña escala (3 mL, 6 pocillos) de las variantes en células FreeStyle 293-F se realizó de la siguiente manera. Uno o dos días antes de la transfección, las células se pasaban para que la densidad fuera >1 x 10^6 células/mL el día de la transfección. Normalmente, esto significaba pasar a 6-7 x 10^5 células/mL un día antes o 4 x 10^5 células/mL dos días antes. Las transfecciones solo se realizaron con una viabilidad celular > 90%. El día de la transfección se calentó el medio Opti-MEM a 37 °C y se resuspendieron las células a 1,1 x 10^6 células/mL, mediante el uso de 3,3 x 10^6 células por 3 mL de transfección. Se utilizó en total 3 □G de DNA para cada transfección. Brevemente, las transfecciones utilizaron plásmidos de cadena pesada y ligera en una relación de cadena pesada:cadena ligera de 1:3. Para las transfecciones de 3 mL, se agregaron 4 □L de 293fectin a 96 □L de Opti-MEM, se combinaron con 100 □L de mezcla de DNA y se incubaron a 25 °C durante 20-30 minutos. Posteriormente, esta mezcla se agregó gota a gota a 2,8 mL de células y la placa se transfirió a una incubadora y se colocó en una plataforma giratoria a 175 rpm durante un máximo de 120 horas. Después de 96-120 horas, se recolectaron los sobrenadantes de transfección al centrifugar las células transfectadas y el sobrenadante a 1200 rpm durante 5 min. El sobrenadante se transfirió a un tubo transparente y se centrifugó de nuevo a 3900 rpm durante 10 minutos para eliminar los restos celulares. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de jeringa PES de 0,45 mm y se almacenó a 4 °C hasta la siguiente etapa.

Cuantificación de la expresión de los anticuerpos

La expresión de anticuerpos se cuantificó mediante ELISA. Brevemente, una placa Corning Costar 3366 de 96 pocillos de fondo redondo y alta fijación se recubrió con 50 mL de antikappa (2 µg/mL) en PBS durante la noche a 4 °C. La placa se lavó 3 veces con PBS-0,05% de Tween 20 (PBS-T) y se bloqueó con 100 µL de BSA/PBS al 1% durante 1 hora a 25 °C. Se retiró el bloqueo y se agregó sobrenadante de cultivo diluido 5 veces y diluido en serie 2 veces en la placa. Cada placa contenía también un estándar de IgG diluido en serie 3 veces a partir de

1 □g/mL. Las muestras se incubaron durante 1 h a 25 °C, la placa se lavó tres veces con PBS-T, y se agregaron 50 □L de anti-Fc HRP secundario (Southern Biotech #2048- 05), diluido 1:4000 en BSA/PBS durante 1 h a 25 °C. La placa se lavó tres veces con PBS-T y evolucionó durante un máximo de 15 minutos después de la adición de 50 µL de sustrato Ultra TMB ELISA (Thermo #34028). La reacción se terminó con la adición de 50 µL de H_2SO_4 2 N y se midió la A450 nm. Los contenidos de expresión de anticuerpos obtenidas a partir de transfecciones a escala de 3 mL se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Expresión, unión y caracterización analítica en SEC de los anticuerpos anti-TL1A (ND, no determinado)

Variante	**Expresión (µg/mL)**	**KD (pM)**	**% de monómero**	**Murino FR**	**Plantilla de HC**	**Plantilla de LC**
15	21	ND	87	8	ASX	cH3-1
29	18	65	65	10	ASX	c34
30	29	77	90	8	ASX	cXL3-13
31	11	92	73	2	c34	c34
32	10	111	78	2 +D	c34	c34
33	21	81	54	0 +D	c34	c34
34	35	<50	97	14	ASX	ASX
35	36	72	91	14	ASX	ASX
36	40	<50	87	13	ASX	ASX
37	40	34	95	14	ASX	ASX
38	28	103	75	14	ASX	ASX
39	15	125	83	14	ASX	ASX
40	30	<50	87	13	ASX	ASX
41	20	16	96	14	ASX	ASX
42	30	<50	88	14	ASX	ASX
43	18	51	90	14	ASX	ASX

Variante	Expresión (µg/mL)	KD (pM)	% de monómero	Murino FR	Plantilla de HC	Plantilla de LC
44	ND	ND	ND	13	ASX	ASX
45	15	85	90	13	ASX	ASX
46	27	63	72	13	ASX	ASX
47	18	82	78	12	ASX	ASX
48	22	76	92	14	ASX	ASX
49	26	92	65	13	ASX	ASX
50	33	19	94	14	ASX	ASX
51	16	<50	93	14	ASX	ASX
52	29	27	91	13	ASX	ASX
53	26	126	84	13	ASX	ASX
54	25	83	94	15 +D	ASX	ASX
55	22	91	99	15 +E	ASX	ASX
56	15	116	71	14	ASX	ASX
57	20	191	59	1	c34	c34
58	9	112	67	1	c34	c34
59	11	136	78	2	c34	c34
60	19	168	57	0	c34	c34
61	15	127	44	1	c34	c34
62	21	150	58	1	c34	c34
63	20	132	52	0	c34	c34
64	2	90	97	0	c34	c34
65	7	97	69	1	c34	c34
66	19	150	49	1	c34	c34
67	4	89	97	1	c34	c34
68	2	74	92	1	c34	c34

Variante	Expresión (µg/mL)	KD (pM)	% de monómero	Murino FR	Plantilla de HC	Plantilla de LC
69	12	136	64	0 +E	c34	c34
70	15	149	54	1	c34	c34
71	18	150	55	2	c34	c34
72	13	159	61	3	c34	c34
73	8	128	71	3	c34	c34
74	10	141	70	4	c34	c34
75	8	259	95	5	c34	c34
76	19	ND	50	0	c34	c34
77	12	ND	50	2	c34	c34
78	3	ND	86	2	c34	c34
79	42	ND	98	14	ASX	ASX
81	31	ND	88	13	ASX	ASX
82	26	ND	92	14	ASX	ASX
83	29	ND	74	14	ASX	ASX
85	25	130	49	1	c34	c34
86	26	129	55	1	c34	c34
87	26	121	52	1	c34	c34
88	9	81	63	2	c34	c34
89	31	117	55	1	c34	c34
90	19	107	53	1	c34	c34
91	14	132	63	1	c34	c34
92	20	121	49	1	c34	c34
93	12	117	63	2	c34	c34
94	5	81	91	2	c34	c34
95	13	105	92	5	c34	c34

Variante	Expresión (µg/mL)	KD (pM)	% de monómero	Murino FR	Plantilla de HC	Plantilla de LC
96	7	95	99	3	c34	c34
97	2	71	97	0	c34	c34
98	7	140	98	1	c34	c34
99	3	102	95	1	c34	c34
100	39	84	84	7	ASX	cXL3-13
101	23	96	81	7	ASX	cXL3-13
102	19	104	75	7	ASX	cXL3-13
103	11	107	90	6	ASX	cXL3-13
104	26	108	70	6	ASX	cXL3-13
105	23	110	58	6	ASX	cXL3-13
107	55	71	85	8	ASX	c34
108	9	55	83	2 +E	c34	c34
109	9	50	96	3	c34	c34
110	7	56	95	3	c34	c34
111	17	68	61	3	c34	c34
112	6	54	93	4	c34	c34
113	2	50	99	4	c34	c34
114	1	51	99	2	c34	c34
115	3	58	99	3	c34	c34
116	1	53	99	3	c34	c34
117	16	94	80	2	c34	c34
118	21	83	70	3	c34	c34
119	15	87	77	2	c34	c34
120	12	85	64	2	c34	c34
121	24	106	77	6	ASX	cXL3-13

Variante	Expresión (µg/mL)	KD (pM)	% de monómero	Murino FR	Plantilla de HC	Plantilla de LC
122	22	112	85	6	ASX	cXL3-13
123	18	104	76	5	ASX	cXL3-13
124	21	91	83	6	ASX	cXL3-13
125	10	116	98	6	ASX	cXL3-13
126	4	123	99	5	ASX	cXL3-13
127	8	70	94	6	ASX	cXL3-13
128	17	111	84	4	ASX	cXL3-13
129	17	99	92	5	ASX	cXL3-13
130	1	75	99	2	c34	c34
132	6	62	99	2	c34	cXL3-13
133	1	58	99	1	c34	cXL3-13
134	3	55	99	2	c34	cXL3-13
135	7	56	74	2	c34	cXL3-13
136	6	53	84	2	c34	cXL3-13
137	2	50	96	0	c34	cXL3-15
138	5	69	99	1	c34	cXL3-15
139	35	74	78	5	ASX	cXL3-15
140	26	73	75	5	ASX	c34
141	27	108	81	4	ASX	cXL3-15
142	25	126	68	4	ASX	c34
143	16	85	57	0	c34	c34
144	ND	ND	ND	4	ASX	cXL3-13
145	20	70	78	2	c34	c34
146	25	65	84	2	c34	c34
147	26	63	87	3	c34	c34

Variante	Expresión (µg/mL)	KD (pM)	% de monómero	Murino FR	Plantilla de HC	Plantilla de LC
148	2	46	98	1	c34	c34
149	7	48	99	2	c34	c34
150	15	59	83	2	c34	c34
151	5	57	96	3	c34	c34
152	36	58	73	4	c34	c34
153	9	49	97	3	c34	c34
154	8	66	92	3	c34	c34
155	1	67	99	2	c34	c34
156	2	94	99	3	c34	c34
157	6	69	93	4	ASX	cXL3-13
158	6	66	91	3	ASX	cXL3-13
159	4	69	99	4	ASX	cXL3-13
160	7	94	99	4	ASX	cXL3-13
161	11	72	59	4	ASX	cXL3-13
162	9	75	79	3	ASX	cXL3-13
163	22	51	60	4	ASX	cXL3-13
164	23	58	61	4	ASX	cXL3-13
165	19	59	53	8	ASX	c34
166	13	57	76	8	ASX	c34
167	9	42	96	8	ASX	c34
168	16	62	85	8	ASX	c34
169	8	47	90	3	c34	c34
170	9	49	93	3	c34	c34
171	13	50	80	5	c34	c34
172	7	40	96	3	c34	c34

Variante	Expresión (µg/mL)	KD (pM)	% de monómero	Murino FR	Plantilla de HC	Plantilla de LC
173	4	40	99	4	c34	c34
174	4	43	98	4	c34	c34
175	31	45	86	2	c34	c34
176	18	48	80	2	c34	c34
177	35	52	67	4	c34	c34
178	18	43	85	2	c34	c34
179	16	79	93	3	c34	c34
180	17	58	94	3	c34	c34
181	46	60	87	7	ASX	c34
182	39	67	74	7	ASX	c34
183	38	65	82	7	ASX	c34
184	30	61	73	7	ASX	c34
185	30	56	66	6	ASX	c34
186	38	67	66	7	ASX	c34
187	27	56	72	6	ASX	c34
188	31	63	87	7	ASX	c34
189	44	76	71	6	ASX	c34
190	32	57	69	7	ASX	c34
191	21	57	80	7	ASX	c34
192	27	55	70	6	ASX	c34
193	16	55	68	10 +E	ASX	c34
194	16	51	87	9 +E	ASX	c34
195	12	56	82	5 +E	c34	c34
196	7	54	97	3 +E	c34	c34
197	7	54	97	3 +E	c34	c34

Variante	Expresión (µg/mL)	KD (pM)	% de monómero	Murino FR	Plantilla de HC	Plantilla de LC
198	9	53	95	3 +E	c34	c34
199	28	50	93	9 +E	ASX	c34
200	24	52	99	8 +E	ASX	c34
201	25	58	82	4 +E	c34	c34
202	13	59	87	2 +E	c34	c34
203	18	62	89	2 +E	c34	c34
204	11	53	84	2 +E	c34	c34
205	27	55	86	8 +E	ASX	c34
206	20	50	98	7 +E	ASX	c34
207	ND	ND	ND	3 +E	c34	c34
208	ND	ND	ND	1 +E	c34	c34
209	14	58	66	1 +E	c34	c34
210	15	70	61	1 +E	c34	c34
211	42	58	96	9	ASX	c34
212	33	50	99	8	ASX	c34
213	29	49	99	4	ASX	c34
214	27	51	97	5	ASX	c34
215	20	48	77	6	ASX	c34
216	24	49	97	6	ASX	c34
217	15	43	99	4	ASX	c34
218	13	51	96	5	ASX	c34
219	21	50	99	5	ASX	c34
220	18	50	99	6	ASX	c34
221	23	51	98	7	ASX	c34
222	29	60	96	6	ASX	c34

Variante	Expresión (µg/mL)	KD (pM)	% de monómero	Murino FR	Plantilla de HC	Plantilla de LC
223	19	62	98	7 +E	ASX	c34
224	15	76	92	2 +E	c34	c34

Unión de anticuerpos a TL1A humana

La unión del anticuerpo a TL1A humana (Fitzgerald #30R-AT070) se cuantificó mediante ELISA. Brevemente, una placa Corning Costar 3366 de 96 pocillos de fondo redondo y alta fijación se recubrió con 50 µL de TL1A (1 µg/mL) en PBS durante la noche a 4 °C. La placa se lavó 3 veces con PBS-0,05% de Tween 20 (PBS-T) y se bloqueó con 100 µL de BSA/PBS al 1% durante 1 hora a 25 °C. Se retiró el bloqueo y se agregó sobrenadante de cultivo diluido 5 veces y diluido en serie 2 veces en la placa. Las muestras se incubaron durante 1 h a 25 °C, la placa se lavó tres veces con PBS-T, y se agregaron 50 µL de anti-Fc HRP secundario, diluido 1:4000 en BSA/PBS durante 1 h a 25 °C. La placa se lavó tres veces con PBS-T y evolucionó durante un máximo de 15 minutos después de la adición de 50 µL de sustrato Ultra TMB ELISA. La reacción se terminó con la adición de 50 µL de H_2SO_4 2 N y se midió la A450 nm. Las afinidades de los anticuerpos, determinadas por la titulación ELISA contra TL1A humano mediante el uso de sobrenadantes de cultivo no purificados, se muestran en la **Tabla 2**.

Purificación de anticuerpos

Los anticuerpos se purificaron de los sobrenadantes de los cultivos en una sola etapa mediante el uso de Dynabeads Protein A (ThermoFisher Scientific, n.° de cat. #10002D). En primer lugar, los sobrenadantes de los cultivos se concentraron según las instrucciones del fabricante mediante el uso de una unidad de filtrado centrífugo Amicon Ultra-4 (30.000 MWCO; MilliporeSigma, cat. #C7719). Las Dynabeads se resuspendieron mediante agitación suave con vórtex y se transfirieron 100 µL a un tubo Eppendorf. Mediante el uso de un imán para retener las perlas, se eliminó el amortiguador de almacenamiento y las perlas se lavaron con 0,5 mL de fosfato de sodio 20 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4 (EB, amortiguador de equilibrio). Se

agregó a las perlas en total hasta 24 µg de IgG del sobrenadante del cultivo y se mezcló suavemente hasta que las perlas se resuspendieron. Cuando fue necesario, los sobrenadantes de anticuerpos se diluyeron con EB. Los tubos se colocaron lateralmente sobre una plataforma de agitación y se mezclaron durante 10 min a 25 °C a 500 rpm. Posteriormente, las perlas se recolectaron en el fondo del tubo mediante el uso de una microcentrífuga a 10.000 rpm durante 30 segundos. Mediante el uso de un imán para retener las perlas, se eliminó el sobrenadante. Las perlas se lavaron una vez con 0,5 mL de fosfato de sodio 20 mM, NaCl 500 mM, pH 7,4 seguido de otro lavado con fosfato de sodio 50 mM, pH 6,0. Las perlas se recolectaron en el fondo del tubo mediante el uso de una microcentrífuga a 10.000 rpm durante 30 segundos. El anticuerpo purificado se eluyó de las perlas mediante el uso de 20 µL de acetato de sodio 50 mM, pH 3,5 con una mezcla suave durante 2 min a 25 °C. Mediante el uso de un imán para retener las perlas, el eluido se transfirió a un tubo nuevo que contenía 1,1 µL de Tris 1 M, pH 8,5 para neutralizar el pH de la muestra. Luego, esta muestra se centrifugó a 10.000 rpm durante 2 min y se transfirió a un tubo nuevo para asegurar la eliminación de Dynabeads residuales. La concentración de la muestra purificada se determinó mediante el uso de un espectrofotómetro/fluorómetro DeNovix DS-11, amortiguador en blanco y un coeficiente de extinción de masa de 13,70 a 280 nm para una solución de IgG al 1%.

Cromatografía de exclusión por tamaño

Los anticuerpos se analizaron mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) para determinar el porcentaje de monómero e identificar cualquier especie contaminante agregada de gran peso molecular. Se analizó un volumen total de 15 µL de anticuerpos purificados con proteína A a una concentración de 0,1 a 1 µg/µL mediante el uso de una columna Waters SEC (Acquity UPLC BEH SEC, 200 Å, 1,7 µm, 4,6 x 150 mm) en un instrumento Shimadzu UPLC a un caudal de 0,2 mL/min y una temperatura del horno de columna de 30 °C. Se usó PBS estándar como fase móvil y se usó la absorbancia a 280 nm para monitorear la elución de proteínas. Para algunos clones de anticuerpos ensayados que demostraron perfiles de elución no simétricos, se utilizó amortiguador PBS suplementado con NaCl 350 mM a pH 6,0 para reducir las interacciones no específicas con la matriz de la columna. El valor del pico principal

(monómero) se calculó con el software Shimadzu. Los perfiles representativos de las muestras se muestran en las **Figuras 1A-C.** El contenido monomérico de las variantes de anticuerpos purificados se muestra en la **Tabla 2**.

Ejemplo 3: Diseño de anticuerpos humanizados anti-TL1A con función efectora reducida

En ciertos casos, podría ser beneficioso reducir la función efectora potencial de los anticuerpos. Se han descrito múltiples estrategias para disminuir la función efectora, incluidas las mutaciones puntuales para suprimir la unión de FcγR y C1q, los diseños de Fc de subclase cruzada para eliminar la unión de FcγR y C1q, y la glicoingeniería para suprimir la unión de FcγR y C1q. En la **Tabla 3** se destacan ejemplos representativos.

Tabla 3. Enfoques representativos para anular la función efectora

Mutación(es)	**Efecto**
E233P	Disminuye la unión a FcγRI, II, III
S228P, L235E SPLE en IgG4	Disminuye la unión a FcγRI
L235E	Disminuye la unión a FcγRs
L234A, L235A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III
L234A, L235A, G237A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235A, P329G	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
L234F, L235E, P331S	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235E, G237A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235E, G237A, P331S	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S (IgG1σ)	Disminuye la unión a FcγRI, IIa, IIb, IIIa
L234A, L235A, P329A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
G236R, L328R	Disminuye la unión a FcγRI, II, III

G237A	Disminuye la unión a FcγRII
F241A	Disminuye la unión a C1q
V264A	Disminuye la unión a C1q
D265A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III
D265A, N297A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
D265A, N297G	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
D270A	Disminuye la unión a C1q
N297A, G, D, Q	Eliminación de la glicosilación ligada a N Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
P329A, G, R	Disminuye la unión a C1q
A330L	Disminuye la unión a C1q
P331A, S	Disminución de la unión de C1q
IgG2	Disminuye la unión a FcγRs
IgG4	Disminuye la unión a FcγRs; No activa el sistema del complemento
S228P	Prevenir el intercambio de grupos de IgG4 Fab
S228P, F234A, L235A (IgG4)	Disminuye la unión a FcγRI, IIa, IIIa
Subclase cruzada IgG2-IgG4 (IgG2/G4)	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
Subclase cruzada IgG2-IgG3	Disminuye la unión a FcγRs; Disminuye la unión a C1q
H268Q, V309L, A330S, P331S (IgG2m4)	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S (IgG2 σ)	Disminuye la unión a FcγRI, IIa, IIb, IIIa, C1q
Glucosilación alta en manosa	Disminuye la unión a C1q

Para expresar anticuerpos con función efectora anulada, las regiones variables de la cadena ligera de los anticuerpos divulgados en el Ejemplo 2 y la **Tabla 1** se clonan con una región constante de la cadena ligera kappa, mientras que las regiones variables de la cadena pesada se clonan con una cadena principal de la cadena pesada IgG1 modificada, o una cadena principal IgG2 modificada, o una cadena principal IgG4 modificada, o una cadena principal IgG2 o IgG4 no modificada, tales como las divulgadas en la **Tabla 3**, **Tabla 13**, **Tabla 9B**o en otro lugar.

El impacto de los diversos enfoques de ingeniería genética de Fc sobre la actividad de los CDC se puede evaluar mediante el uso de ensayos de fijación de C1q y de fijación de C3. Los anticuerpos purificados se diluyen en PBS y las diluciones en serie se colocan en una placa de microtitulación durante 12-18 h a 4 ºC. Las placas se bloquean con gelatina al 5%/PBS que contiene Tween-20 al 1% (v/v) durante 1 hora a 25 ºC. Posteriormente, las placas se incuban con sueros humanos al 10% (v/v) en PBS y se detecta la unión de C1q mediante el uso de una dilución 1:500 de anti-C1q de conejo conjugado con HRP (Bioss Inc.) en PBS que contiene 1% (v/v) de Tween-20. Para comprobar la fijación de C3, se utiliza una dilución 1:1000 de anti C3 de conejo (abcam) seguida de una dilución 1:2000 de IgG de pollo anti-conejo conjugada con HRP (abcam). Las placas progresan como se describe para los ensayos de cuantificación de anticuerpos en el Ejemplo 1. Los valores de EC50 se calculan al ajustar los datos a un modelo logarítmico (agonista) en comparación con la pendiente de la variable de respuesta (cuatro parámetros) mediante el uso de GraphPad Prism (Sunnyvale, CA).

Además, las variantes se pueden caracterizar por la unión de C1q aislado. Las placas MaxiSorp de 384 pocillos (Thermo Scientific, Nunc) se recubren con anticuerpos diluidos en serie en amortiguador carbonato 50 mM, pH 9,6 (amortiguador de recubrimiento), durante 12-18 h a 4 ºC. Las placas se lavan con solución salina amortiguada con fosfato (PBS) que contiene polisorbato 20 al 0,05%, pH 7,4 y se bloquean con PBS que contiene BSA al 0,5%, polisorbato 20 al 0,05%, 15 ppm de Proclin y 10% de Blocker Casein (ThermoScientific), pH 7,4. Después de 1 hora de incubación a 25 °C, se lavan las placas. Se agrega C1q humano

(Quidel, San Diego, CA) en el mismo amortiguador y se incuba durante 1,5 horas. El C1q unido se detecta mediante la adición de 20 ng/mL de C1q anti-ratón de ratón biotinilado (Hycult biotech; reacción cruzada con C1q humano) durante 1,5 horas seguido de estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) (GE Healthcare Life Sciences) durante 1 hora. Para comprobar la eficacia del recubrimiento, algunos pocillos recubiertos reciben amortiguador solo para las dos primeras etapas de incubación y reciben Fab'2-HRP antihumano de cabra cuando los pocillos utilizados para medir la unión de C1q recibieron estreptavidina-HRP. Las placas se lavan después de cada etapa de incubación. La actividad de peroxidasa se detecta con el sustrato 3, 3′, 5, 5′-tetrametilbencidina (TMB) (Kirkegaard & Perry Laboratories). La reacción se detiene con ácido fosfórico 1 M y se mide la absorbancia a 450 nm. Las curvas de unión dosis-respuesta se ajustan con un modelo de cuatro parámetros y los valores de EC50 se calculan mediante el uso de GraphPad Prism (Sunnyvale, CA).

El impacto de los diversos enfoques de ingeniería genética de Fc sobre la actividad de ADCC se evalúa mediante el uso de ELISA de unión al receptor de Fc□R soluble. Los FcγRI, FcγRIIb y FcγRIII humanos solubles (se evalúa la afinidad de unión a las formas polimórficas F158 y V158 de FcγRIII) se expresan como proteínas de fusión recombinantes con Gly-His6-glutatión-S-transferasa (GST) en el C-terminal del dominio extracelular del receptor. Las placas MaxiSorp de 384 pocillos se recubren con 1 µg/mL de Fc□R humano en amortiguador de recubrimiento. Las placas se lavan y bloquean con PBS que contiene 0,5% de BSA, 15 ppm de Proclin, pH 7,4. Después de 1 h de incubación, las placas se lavan y se agregan a las placas una dilución en serie de 3 veces de los anticuerpos en PBS que contiene 0,5% de BSA, 0,05% de polisorbato 20, 15 ppm de Proclin, pH 7,4 y se incuban durante 2 h. Para aumentar la sensibilidad de unión debido a la avidez, se forman complejos inmunitarios mediante el uso de anticuerpos antihumanos. El anticuerpo unido se detecta con anti-kappa humano de cabra conjugado con HRP (Southern Biotech) mediante el uso de sustrato Ultra TMB como se describe en el Ejemplo 1. La reacción se termina y la placa se lee conforme se describe arriba. La curva de unión dependiente de la dosis del anticuerpo de tipo natural (sin modificaciones

de Fc) se ajusta con el programa de ajuste de curvas de cuatro parámetros GraphPad Prism (Sunnyvale, CA). La afinidad relativa de la variante en comparación con el tipo natural se estima al dividir la concentración equivalente en ng/mL de tipo natural a la concentración apropiada.

Además, las variantes se prueban directamente en bioensayos efectores de Fc (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. Estos ensayos incluyen FcγRIIa-H ADCP Bioassay (Promega n.° de cat G9901), ADCC Reporter Bioassays, FcγRIIIa F Variant (Promega, n.° de cat G9798), ADCC Reporter Bioassays, FcγRIIIa V Variant (Promega, n.° de cat. #G7015). Las variantes se prueban como Ig monomérica y como pequeños complejos inmunitarios (IC) mediante el uso de un anticuerpo Ig anti-hu para formar IC pequeños.

Se realiza un ensayo ADCC según Europium. Brevemente, los linfocitos de sangre periférica (PBL) se aíslan mediante centrifugación en gradiente Ficoll Paque Plus. Los PBL se recolectan, se lavan con RPMI1640, FCS al 10% y se resuspenden en medio de cultivo celular. Las células se diluyen a 2,5 x 10^6 células/mL. Las células efectoras están etiquetadas con BADTA (ácido dicarboxílico-2,2':6',2''-terpiridina-6,6''-éster acetoximetílico): Las células se recolectan al agregar Accutase (Millipore), se lavan una vez y se diluyen a 1 x 10^6 células/mL. Luego, se agrega 2,5 □L de BADTA por 1 x 10^6 células y se incuban durante 35 min a 37 °C con CO_2 al 5%. Después de etiquetar las células, se diluyen con 10 mL de medio de cultivo, se centrifugan a 200 x g durante 10 min y se aspira el sobrenadante. Esta etapa se repite 3 veces con medio de cultivo/Probenicid 2 mM y la muestra se diluye a 1 x 10^5 células/mL, se centrifuga a 300 x g durante 5 min, se extrae el sobrenadante y se pipetean 50 µL en los pocillos destinados a los controles de antecedentes. La relación final de efector (PBL) con respecto a las células efectoras es de 25:1.

Los controles incluyen: (1) Antecedentes: la parte alícuota de 50 µL, diluida con 100 µL de medio, (2) Lisis espontánea: 50 µL de la suspensión de células efectoras etiquetadas más 100 µL de medio de cultivo, incubados 2 h a 37 °C, (3) Lisis máxima: 50 µL/pocillo de la suspensión de células efectoras etiquetadas más 100 µL de Triton X-100 (0,5% en PBS) incubados 2 h a 37 °C, (4) Control de lisis sin anticuerpos: 50 µL/pocillo de la suspensión de

células efectoras etiquetadas y 50 µL de medio de cultivo más 50 µL de células efectoras incubadas 2 h a 37 °C, (5) Control de lisis sin células efectoras: 50 µL/pocillo de la suspensión de células efectoras etiquetadas; agregar 50 µL de medio de cultivo más anticuerpo a la mayor concentración utilizada e incubar 2 h a 37 °C.

Al final del periodo de incubación se centrifuga la placa de 96 pocillos a 100 rpm. Se transfieren 20 µL de cada sobrenadante a un OptiPlate HTRF-96 (Packard) y se agregan 200 µL de solución de Europium y se incuban durante 15 min en un agitador. La fluorescencia se mide en función de la fluorescencia resuelta en el tiempo y se calculan la liberación espontánea y la liberación específica.

Se realiza un ensayo de CDC. Brevemente, las células efectoras se lavan y diluyen a 1 x 10^5 células/mL y se agregan 100 µL/pocillo (10^4 células) a una placa de microtitulación de fondo plano de 96 pocillos. Se crea una curva de titulación del anticuerpo de prueba mediante el uso de diluciones en serie, comenzando con 1 µg/mL. El anticuerpo se agrega a la placa, se mezcla suavemente y luego se coloca a 37 °C/incubadora de CO2 al 5% durante 30 min. A continuación, se agregan 25 □L de complemento de cría de conejo recién disuelto (Cedarlane CL3441, 1 mL liofilizado, diluido recientemente en 4 mL de agua bidestilada), se mezcla suavemente y la placa se incuba a 37 °C/incubadora de CO2 al 5% durante 30 min. Después del periodo de incubación, se extraen 50 µL de sobrenadante y se agregan 100 µL de reactivo Cell Titer Glo (Promega Corp.) al sobrenadante restante de 100 µL. La placa se coloca en un agitador orbital durante 2 min, se transfieren 100 µL/pocillo a una placa de microtitulación de luminiscencia negra (Costar) y se mide la luminiscencia. Los controles incluidos: (1) control del medio (células efectoras más 50 µL de medio), (2) control de lisis máximo (células efectoras más 50 µL de Triton X-100 al 0,5%), (3) control del complemento (células efectoras más 25 µL de medio más 25 µL de complemento).

Como se proporciona y se describe en el presente documento, las variantes de Fc se diseñaron para disminuir la función efectora y, posteriormente, se analizaron para determinar la capacidad de (I) purificarse/fabricarse de manera eficaz (**Tabla 11**), (II) reducir la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y (III) reducir

citotoxicidad dependiente del complemento. Los artículos de prueba que se probaron comprenden las SEQ ID NO de cadena pesada: 368-380. Las cadenas pesadas utilizadas se emparejaron con una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 381. Se generaron perfiles de titulación ELISA y EC50 en comparación con el antígeno TL1A recombinante ("EC50", **Tabla 12**). Curiosamente, las mutaciones de Fc afectaron a la pureza, medida por el contenido monomérico, para mutaciones seleccionadas/variantes de Fc (**Tabla 11**, control de IgG1 de tipo natural).

Reducción de la actividad de los CDC

Se evaluó la actividad de los CDC en los artículos de prueba, en comparación con el control negativo, el control de isotipo IgG4 humano, en células efectoras HEK293 que expresan TL1A. Se utilizó rituxan (anti-CD20) como control técnico positivo en células Raji que expresan CD20. Todos los artículos de prueba se utilizaron a una concentración máxima final de 10 µg/mL seguida de una serie de dilución de cinco veces (7 puntos en total), además de un control sin tratamiento, por triplicado. Las células se incubaron con artículos de prueba durante 15 minutos a 37 °C, luego se trataron con complemento humano, a una concentración final del 25%, durante 3 horas a 37 °C, 5% de CO2. Después de la incubación, las células se lavaron y se resuspendieron en yoduro de propidio (P.I.) a una concentración final de 5 µg/mL antes del análisis de citometría de flujo. Las células totales se examinaron mediante citometría de flujo durante la adquisición de la muestra. Los datos se representaron en un gráfico XY, que representa el porcentaje de P.I. células positivas en comparación con el logaritmo de la concentración y se ajustan a una curva de regresión no lineal. La citotoxicidad celular en presencia de todos los artículos de prueba no fue distinguible de la citotoxicidad celular en presencia de control de isotipos (**Tabla 12**). Se observó bioactividad de los CDC en células efectoras Raji con tratamiento con Rituxan.

Tabla 11: anticuerpos anti-TL1A analizados para determinar función efectora reducida

Clase			**mg/mL**	**mg**	**Pureza**

	Fc SEQ ID NO	**Cadena pesada SEQ ID NO:**			**SDS-PAGE**	**SEC-HPLC**
IgG1, variantes de proteínas	326	368	2,65	10,60	95%	90%
	323	369	1,15	12,65	95%	92%
	329	370	3,22	10,62	90%	89%
	338	371	1,61	11,27	95%	92%
	344	372	3,43	10,29	95%	91%
	332	373	1,51	15,10	95%	93%
	363	374	2,85	11,40	95%	92%
	364	375	1,55	10,85	95%	92%
IgG1, inactivación de glicanos	356	376	2,33	9,32	90%	90%
	350	377	1,36	12,24	95%	92%
IgG4	365	378	1,78	19,58	95%	82%
	366	379	2,33	18,64	90%	81%
	367	380	5,08	15,24	95%	90%
Control	-	-	3,70	5,55	95%	97%

Tabla 12. Función efectora de los anticuerpos anti-TL1A

Clase	**Fc SEQ ID NO**	**Cadena pesada SEQ ID NO:**	**EC50 (nM)**	**ADCC**	**CDC**
IgG1, variantes de proteínas	326	368	0,222	ND	ND
	323	369	0,215	100 ng/mL	ND
	329	370	0,188	ND	ND
	338	371	0,220	10 µg/mL	ND

	344	372	0,346	ND	ND
	332	373	0,347	ND	ND
	363	374	0,329	ND	ND
	364	375	0,330	ND	ND
IgG1, inactivación de glicanos	356	376	0,340	ND	ND
	350	377	0,293	ND	ND
IgG4	365	378	0,299	ND	ND
	366	379	0,324	ND	ND
	367	380	0,252	ND	ND

Reducción de la actividad de los CDC

Se realizó un ensayo indicador de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) para la caracterización de los artículos de prueba y el control del isotipo IgG4 en células de TL1A HEK 293. Una línea celular indicadora diseñada con ingeniería genética para expresar Fc-gamma-RIIIa V158 humana (alta afinidad) sirvió como células efectoras.

Los artículos de prueba se evaluaron con una concentración máxima de 10 ug/mL (dilución logarítmica para 7 puntos en total, además de ningún control de artículo de prueba). Las condiciones de tratamiento se probaron por triplicado, las células efector y efectoras se cultivaron conjuntamente durante 6 horas a 37 °C con 5% de CO2. Se utilizaron células efectoras Raji como control positivo, con tratamiento con Rituxan a una concentración máxima de 10 ug/mL, serie de dilución logarítmica de 7 puntos y sin control de tratamiento. El tratamiento con el artículo de prueba 502 dio como resultado un aumento dependiente de la dosis en la actividad del gen indicador de luciferasa, y el tratamiento 5044 dio como resultado un aumento de la actividad del indicador a la concentración más alta probada. El resto de los artículos de prueba no indujeron actividad del indicador (**Tabla 12**).

Ejemplo 4: Caracterización de la potencia y la selectividad de especies en el ensayo de sangre total

La potencia relativa de un panel de anticuerpos candidatos se evaluó en primer lugar al determinar la inhibición de la liberación de interferón gamma en sangre humana mediante el uso de los anticuerpos a 1 y 10 nM. Todos los anticuerpos mostraron una actividad potente, y A219 pareció ser uno de los candidatos más potentes (**Tabla 4**).

Tabla 4. Inhibición de la liberación de interferón-γ en la sangre humana con anti-TL1A

Clon	**% de inhibición a 1 nM de Ig**	**% de inhibición a 10 nM de Ig**
A147	51,3	72,4
A212	46,8	71,2
A213	48,6	69,8
A217	46,0	72,2
A219	59,8	75,2
A220	36,9	63,2

Luego, se caracterizaron tres de las variantes para la inhibición de la liberación de interferón gamma en sangre humana mediante el uso de múltiples donantes de sangre humana y al probar los anticuerpos en un intervalo más amplio de concentraciones (0,01-100 nM). Los perfiles de inhibición representativos de las variantes A212, A213 y A219 se muestran en la **Figura 2**. Los valores medios de IC50 para estas variantes, y un anticuerpo de control denominado 1D1, para la inhibición de la liberación de interferón gamma de múltiples donantes humanos se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Valores de IC50

Clon	**Media**	**SD**
A212	51,3	72,4
A213	46,8	71,2
A219	48,6	69,8
1D1	46,0	72,2

Ejemplo 5: Propiedades de un anticuerpo anti-TL1A

Las propiedades físicas y químicas del anticuerpo anti-TL1A A219 se muestran en la **Tabla 18**.

Propiedades físicas y químicas de A219

Propiedad	**Descripción**
Peso molecular[1]	143.938 dalton
Clase/subclase de anticuerpo	IgG1
Glucosilación	A219 tiene una unión de carbohidrato ligada a N en un solo lugar, Asn296 de la cadena pesada. Las especies de glucosilación más importantes son GOF
Afinidad de unión a TL1A (K_D)[2]	TL1A humana 59,0 pM +/- 15,6 pM TL1A de macaco cangrejero 36,3 pM +/- 12,8 pM TL1A de murino sin unión significativa
Especificidad	Sin unión a las citocinas humanas estrechamente relacionadas, TNFSF6 (FasL), TNFSF10 (TRAIL) y TNFSF14 (LIGHT) analizadas como proteínas recombinantes
Coeficiente de extinción [3]	1,410 mg−1.mL.cm−1
pI	8,8

1 Peso molecular no glucosilado calculado de la secuencia de aminoácidos

2 Tres medidas independientes, +/- desviación estándar

3 Coeficiente de extinción calculado de la secuencia de aminoácidos

Ejemplo 6: Modelo animal de colitis

Se lleva a cabo la eficacia de los anticuerpos anti-TL1A en modelos animales de colitis. Los anticuerpos anti-TL1A se prueban en modelos de roedores de colitis aguda inducida por la administración intrarrectal de ácido di o tri-nitrobencenosulfónico (D/TNBS) u oxazolona, y

colitis crónica inducida por la administración de DSS en el agua potable o la transferencia de células T CD45RB^{hi}. DNBS y oxazolona inducen ulceración e inflamación localizadas. La administración de DSS induce una fuerte inflamación generalizada del tracto intestinal caracterizada por lesiones erosivas e infiltrado inflamatorio. Los síntomas de todos estos modelos suelen incluir diarrea, sangre oculta, pérdida de peso y ocasionalmente prolapso rectal. En un modelo profiláctico, el tratamiento con anticuerpos comienza al principio de la administración del compuesto inductor de colitis. En un modelo terapéutico, el tratamiento con anticuerpos comienza varios días después del principio de la inducción. Se determina el efecto del tratamiento sobre el peso, la consistencia de las heces y la sangre oculta, así como los efectos microscópicos sobre la integridad del epitelio y el grado de infiltrado inflamatorio. La puntuación clínica diaria se realiza según la consistencia de las heces y la presencia de sangre oculta, lo que proporciona una puntuación del índice de actividad de la enfermedad (DAI).

Ejemplo 7: Resumen de los estudios de farmacología, farmacocinética y toxicología

El anticuerpo anti-TL1A A219 une la citocina de tipo factor de necrosis tumoral 1A (TL1A) con alta afinidad y especificidad, y neutraliza la actividad funcional de TL1A en ensayos *in vitro* y *ex vivo* ccn base en células. A219 se une a la TL1A humana y de macaco cangrejero con la misma afinidad (valores KD de 0,06 nM y 0,04 nM, respectivamente). Además, A219 es específico para TL1A y no se une a otros miembros de la súper familia del factor de necrosis tumoral (TNFSF). A219 bloquea la activación de la caspasa inducida por la TL1A humana en el ensayo funcional de TF-1 con un IC50 de 0,27 nM. A219 inhibe la liberación de interferón-γ mediada por la TL1A de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en dosis administradas ≥0,056 mg/kg de sangre total de monos. Además, se observó un aumento dependiente de la dosis en concentraciones solubles (sTL1A) en circulación en todas las concentraciones de dosis, en estos monos. Esto indica que las concentraciones de sTL1A sistémica pueden ser un marcador de PD útil para la unión al objetivo de A219.

La farmacocinética (PK) no clínica de A219 se caracterizó en los monos y respalda la pauta posológica de cada dos semanas propuesto en humanos. La PK no clínica de A219 es la esperada para un anticuerpo monoclonal que presenta una disposición del fármaco mediada

por el objetivo (TMDD) a dosis bajas y una PK lineal a concentraciones de dosis más altas que saturan la vía de eliminación mediada por el objetivo.

Se administró A219 a monos una vez a la semana por medio de una inyección intravenosa durante un máximo de 6 semanas (7 dosis totales) La mayoría de, si no todos, los hallazgos observados después de la administración intravenosa de A219 a los monos en el estudio de toxicidad de la dosis repetida por 6 semanas se consideraron secundarios en la generación de ADA en respuesta a la administración de una proteína extraña (anticuerpo monoclonal humanizado) en los animales inmunocompetentes. Según los electrocardiogramas (ECG), las observaciones clínicas diarias y detalladas, y la evaluación microscópica de los tejidos/órganos relevantes no se observaron efectos cardiovasculares, del sistema nervioso central (CNS) o del sistema respiratorio en los monos durante las 6 semanas de administración intravenosa una vez por semana de A219 hasta 300 mg/kg/semana. La concentración sin efectos adversos observados (NOAEL) clínicamente relevante en este estudio se consideró que fuera de 300 mg/kg/semana (la dosis de prueba más elevada). No se anotó ninguna unión sin objetivo de A219 en el estudio de reactividad cruzada del tejido con tejidos de monos y humanos. No hubo liberación de la citocina con relación a A219 en los humanos con PBMC o los estudios de liberación de citocinas de sangre total, ni en los monos durante el estudio de toxicidad de la dosis repetida por 6 semanas. A219 no causó la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) de las células objetivo en los ensayos sobre la función efectora de Fc.

Ejemplo 8: Propiedades biofísicas de los anticuerpos anti-TL1A a altas concentraciones

Los datos de las propiedades del anticuerpo anti-TL1A A219 en solución se analizaron juntos mediante el uso de un método quimiométrico denominado mínimos cuadrados parciales (PLS). Se han publicado descripciones detalladas del modelado PLS, por ejemplo, Katz, M. H. *Multivariate Analysis: A Practice Guide for Clinicians*. Cambridge University Press, New York, pp. 158-162 (1999); Stahle, L., Wold, K., Multivariate data analysis and experimental design in biomedical research. *Prog. Med. Chem.* 1988, 25: 291-338; Wold S. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2001, 58: 109-130; and Martens, H.;

Martens, M. *Multivariate Analysis of Quality: An Introduction*, Wiley and Sons, Chichester, UK (2001). Los conjuntos de calibración (líneas azules) utilizan todos los datos para el modelo, mientras que los conjuntos de validación (líneas rojas) excluyen una muestra a la vez y reconstruyen el modelo para una evaluación de robustez

La viscosidad se midió mediante el uso de un viscosímetro m-VROC™ de Rheosense con un chip A10. Las velocidades de cizallamiento empleadas fueron de aproximadamente 1820 s-1. Se controló la temperatura del viscosímetro mediante el uso de un enfriador termoeléctrico ThermoCube y las muestras se entregaron con una jeringa Hamilton de 100 µL (81060). La precisión del instrumento se verificó con alcohol isopropílico puro y se midió a 25 °C. Además, en todo el intervalo de concentración probado, el porcentaje de aumento en la fracción de HMW medida por cromatografía de exclusión por tamaño varió del 0% a un aumento del 1,3%. HMW, como se usa en el presente documento, se refiere a una fracción de anticuerpo de alto peso molecular, p. ej., proteína agregada, y que excluye el anticuerpo monomérico.

Tabla 25 y **Tabla 26** proporcionan ejemplos de formulaciones evaluadas.

Tabla 25. Formulaciones de la Etapa 1

Forma n.º	**proteína**	**pH**	**fos**	**His**	**citrato**	**acetato**	**NaCl**	**sorbitol**
1	130	6,5	20	0	0	0	0	270
2	130	6,5	20	0	0	0	130	0
3	130	6,5	0	20	0	0	0	270
4	130	6,5	0	0	20	0	0	270
5	130	6,0	0	10	0	0	50	180
6	130	5,5	0	20	0	0	130	0
7	130	6,0	0	0	20	0	50	180
8	130	6,0	0	0	10	0	0	270
9	130	7,5	20	0	0	0	50	180
10	130	7,0	0	0	0	0	0	270

11	130	5,5	0	0	0	0	50	180
12	130	7,5	20	0	0	0	130	0
13	130	5,0	0	10	0	0	0	270
14	130	5,0	0	0	0	20	50	180
15	130	5,0	0	0	0	20	130	0
16	130	4,5	0	0	0	10	0	270

Tabla 26. Formulaciones de la Etapa 2

Forma n.º	**proteína**	**pH**	**acetato**	**His**	**sacarosa**	**sorbitol**	**NaCl**	**Gli**	**ArgHCl**	**LysHCl**	**HP-b-CD**
1	130	5,0	20	0	0	0	130	0	0	0	0
2	130	5,0	20	0	0	180	50	0	0	0	0
3	170	5,5	0	20	0	0	0	270	0	0	0
4	170	5,0	10	0	0	180	0	0	50	0	0
5	150	5,0	0	0	270	0	0	0	0	0	0
6	150	5,5	10	0	220	0	0	0	0	0	75
7	170	4,5	10	0	0	0	0	270	0	0	0
8	170	5,5	0	0	0	0	100	0	0	0	50
9	150	5,0	0	20	0	220	0	0	25	0	0
10	150	5,5	0	10	150	0	50	0	0	0	0
11	170	5,5	0	0	0	0	0	120	0	50	0
12	130	6,0	0	20	220	0	0	0	0	25	0
13	170	5,0	0	20	0	0	50	0	0	0	100
14	170	5,5	20	0	0	180	0	0	50	0	0

Viscosidad

La **Figura 3A** representa la comparación entre la viscosidad prevista y la viscosidad medida,

donde la viscosidad está en unidades de mPa-s. Las **Figuras 3B-3D** demuestran viscosidad en función de la concentración de anticuerpos y el pH. La concentración de anticuerpo varió de más de aproximadamente 125 mg/mL a más de aproximadamente 170 mg/mL. El pH varió de menos de 5,0 a aproximadamente 7,5. La dependencia de la concentración es evidente, con viscosidades muy bajas (p. ej., como lo indica una viscosidad inferior a 5 mPa-s o 7mPa-s). Todas las formulaciones muestran viscosidad baja (<10 mPa-s), incluso a 170 mg/mL. La **Figura 3E** representa los efectos del pH frente a la concentración acetato a una concentración de anticuerpos de 150 mg/mL sobre la viscosidad. Hay una leve dependencia del pH, con una mínima viscosidad cerca al pH 6. La **Figura 3F** muestra el efecto de la sacarosa frente a NaCl sobre la viscosidad a un pH de 5,5 y una concentración de anticuerpos de 150 mg/mL. NaCl ayuda a reducir la viscosidad, mientras que HP-b-CD aumenta significativamente la viscosidad. La **Figura 3G** representa el efecto de ArgHCl frente a LysHCl a un pH de 5,5. ArgHCl aumenta levemente la viscosidad, mientras que LysHCl tiene un efecto mínimo. Los anticuerpos anti-TL1A formulados también exhiben viscosidad baja (menos de 16 mPa-s) en 200 mg/ml de anti-TL1A.

Agregación

La **Figura 4A** representa el modelo de PLS1 para el efecto sobre los agregados de alto peso molecular (HMW) a 2 °C y 25 °C. Las **Figuras 4B-4E** representan el efecto de diferentes parámetros sobre la agregación. La superficie de respuesta muestra el incremento en HMW a lo largo del tiempo. La **Figura 4B** representa el efecto del pH frente al acetato sobre la agregación a una concentración de anticuerpos de 150 mg/mL. Un pH menor causa menos agregación (por SEC), al utilizar el modelo PLS12, incluidas todas las formulaciones con un aumento en las especies de HMW (%) por la SEC como punto final. La **Figura 4C** representa el efecto de la sacarosa frente a la concentración del NaCl sobre la agregación a un pH de 5,5 y una concentración de anticuerpos de 150 mg/mL. La **Figura 4D** representa el efecto de ArgHCl frente a LysHCl sobre la agregación a un pH de 5,5 y una concentración de anticuerpos de 150 mg/mL. La **Figura 4E** representa el efecto de la concentración de sacarosa frente a la concentración de LysHCl a lo largo del tiempo a un pH de 5,5 y una

concentración de anticuerpos de 150 mg/mL con 20 mM de acetato. La sacarosa, el sorbitol y Lys reducen la agregación. Los anticuerpos anti-TL1A formulados también exhiben agregación baja en 200 mg/ml de anti-TL1A.

Pérdida del pico principal por cromatografía de intercambio de cationes (CEX)

La **Figura 5A** representa la pérdida predicha versus medida del pico principal a las 2 semanas y 25 °C. Las **Figuras 5B**-**5E** representa el efecto de diferentes parámetros sobre pérdida del pico principal. La superficie de respuesta indica el porcentaje de pérdida del pico principal. La **Figura 5B** representa el efecto del pH y la concentración de proteína en la pérdida del pico principal en el perfil CEX. El pH óptimo para reducir la pérdida del pico principal por CEX se encuentra entre 5 y 6. La **Figura 5C** representa el efecto del pH y la concentración del acetato sobre la pérdida del pico principal en el perfil del CEX, a una concentración de anticuerpos de 150 mg/mL. La **Figura 5D** representa el efecto del pH y la concentración del NaCl sobre la pérdida del pico principal en el perfil del CEX, a una concentración de anticuerpos de 150 mg/mL y un pH de 5,5. La **Figura 5E** representa el efecto del LysHCl y la concentración de la sacarosa sobre la pérdida del pico principal en el perfil del CEX, a una concentración de anticuerpos de 150 mg/mL, pH de 5,5, con 20 mM de concentración de acetato. Los anticuerpos anti-TL1A formulados también exhiben cantidades bajas de pérdida del pico principal en 200 mg/ml de anti-TL1A.

Ejemplo 9: Los efectos del polisorbato 20 o el polisorbato 80 sobre la estabilidad de almacenamiento

Luego de dos etapas de selección de formulación según la estabilidad de almacenamiento a diferentes temperaturas, se diseñó la Etapa 3 para evaluar la sensibilidad de interfaz de dos formulaciones de base diferentes en la presencia (y ausencia) de cantidades variables de polisorbato: PS20 y PS80. Se utilizaron como condiciones de estrés la congelación-descongelación (F/T) repetida y la agitación (Ag). Se evaluaron dos formulaciones de base de anti-TL1A A219 a ~200 mg/mL, como se ve en la **Tabla 15.**

Tabla 15. Diseño de la formulación

Forma	Forma n.º	pH	acetato (mM)	proteína (mg/mL)	Sacarosa (mM)	NaCl (mM)	LisHCl (mM)	PS 20 (%)	PS 80 (%)
1	1	5,3	20	200	240	0	25	0	0
1-A	1	5,3	20	200	240	0	25	0,01	0
1-B	1	5,3	20	200	240	0	25	0	0,01
1-C	1	5,3	20	200	240	0	25	0,02	0
1-D	1	5,3	20	200	240	0	25	0	0,02
1-E	1	5,3	20	200	240	0	25	0,05	0
1-F	1	5,3	20	200	240	0	25	0	0,05
2	2	5,3	20	200	0	140	0	0	0
2-A	2	5,3	20	200	0	140	0	0,01	0
2-B	2	5,3	20	200	0	140	0	0	0,01
2-C	2	5,3	20	200	0	140	0	0,02	0
2-D	2	5,3	20	200	0	140	0	0	0,02
2-E	2	5,3	20	200	0	140	0	0,05	0
2-F	2	5,3	20	200	0	140	0	0	0,05

Los resultados se representan en las **Tablas 16-17** y las **Figuras 6A-6B. Figura 6A** representa la pérdida de monómeros por la cromatografía de intercambio de tamaño (SEC) con agitación. **Figura 6B** representa la pérdida de monómero por SEC con congelación-descongelación. Los resultados demuestran que tanto los tensioactivos de PS 20 como de PS 80 proporcionan un beneficio de estabilización. Se observó una dependencia muy débil de la concentración para ambos tensioactivos. Además, no hubo daños químicos apreciables durante el estrés a corto plazo observado por la CEX.

Tabla 16. Aspecto visual

Forma	QS	(Ag)	Control	FT
1	Transparente	Turbio	Transparente	Transparente

1-A	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
1-B	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
1-C	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
1-D	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
1-E	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
1-F	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
2	Transparente	Turbio	Transparente	Transparente
2-A	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
2-B	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
2-C	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
2-D	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
2-E	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
2-F	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente

Tabla 17. Resultados de la SEC

	Muestras de QS			**Muestras de agitación**		
Forma	**Área de HMW rel. (%)**	**Área del pico prin. rel. (%)**	**Área de LMW rel. (%)**	**Área de HMW rel. (%)**	**Área del pico prin. rel. (%)**	**Área de LMW rel. (%)**
1	1,99	97,97	0,05	3,37	96,59	0,04
1-A	2,01	97,94	0,05	1,99	97,94	0,07
1-B	2,08	97,87	0,05	2,00	97,94	0,06
1-C	2,01	97,94	0,05	1,97	97,97	0,06
1-D	2,04	97,92	0,05	1,97	97,97	0,07
1-E	2,03	97,93	0,05	1,98	97,95	0,08
1-F	1,97	97,99	0,04	1,94	97,99	0,07
2	2,24	97,71	0,05	3,80	96,17	0,03
2-A	2,21	97,75	0,04	2,22	97,71	0,07

2-B	2,21	97,74	0,05	2,25	97,68	0,07
2-C	2,25	97,70	0,05	2,32	97,60	0,08
2-D	2,19	97,76	0,05	2,31	97,62	0,08
2-E	2,20	97,75	0,05	2,35	97,57	0,09
2-F	2,21	97,74	0,05	2,23	97,70	0,07

Ejemplo 10: Estabilidad a largo plazo

La formulación 1 (150 mg/mL, 175 mg/mL o 200 mg/mL de anti-TL1A; 20 mM de acetato; pH 5,3; 240 mM de sacarosa; 25 mM de LysHCl; PS al 0,02% 20) y la formulación 2 (150 mg/mL, 175 mg/mL, o 200 mg/mL de anti-TL1A; 20 mM de acetato; pH 5,3; 220 mM de sacarosa; 40 mM de NaCl; 0.02% PS 20) se analizan para la estabilidad a largo plazo por más de 6 meses. Un conjunto de formulaciones se almacena a 5 °C y otro conjunto de formulaciones se almacena a 25 °C. El pH, la osmolaridad, la concentración de proteínas y la viscosidad se miden al comienzo del estudio y luego de 6 meses. La SEC, la CEX, FlowCAM y el aspecto visual se utilizan para supervisar la estabilidad al principio del estudio y al mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses del estudio.

Ejemplo 11: Formulación y propiedades farmacéuticas

Se prepararon formulaciones de anti-TL1A A219. Una formulación de A219 es un líquido transparente a ligeramente opalescente, incoloro a ligeramente amarillo, que está esencialmente libre de materias extrañas, que se suministra como 8,4 mL de una solución de 60 mg/mL en un vial de 10 mL de vidrio tubular tipo I Fiolax SCHOTT sellado con un tapón de goma de bromobutilo West y tapa *flip-off* West

La composición cualitativa de A219 se proporciona en la **Tabla 19** abajo.

Tabla 19. Ejemplo de composición de anti-TL1A

Ingrediente	**Estándar de calidad**	**Función**
Fármaco A219	cGMP	Ingrediente activo

Fosfato de sodio, monohidrato monobásico	USP, FCC, endotoxinas analizados	Tampón
Fosfato de sodio, heptahidrato dibásico	USP, FCC, endotoxinas analizados	Tampón
Sacarosa	USP/NF, Farm. Eur., JP	Estabilizador
Glicina	BP, Farm. Eur., JP, USP	Estabilizador
Polisorbato 20	NF, multi farmacopeico	Tensioactivo
Agua para inyección (WFI)	USP/NF	Diluyente

BP = British Farmacopea; cGMP = Buenas Prácticas de Fabricación actual Farm. Eur. = Farmacopea Europea; FCC = Códice de Sustancias Químicas para Alimentos; NF = Formulario Nacional; JP = Farmacopea Japonesa; USP = Farmacopea de los Estados Unidos.

Preparación del medicamento

Las soluciones de A219 hacer espuma. Por lo tanto, se evita la agitación excesiva. Además, se tiene cuidado de garantizar la esterilidad de la solución preparada, ya que el medicamento puede no contener conservantes antimicrobianos o agentes bacteriostáticos. Un exceso suficiente de medicamento se puede incluir en cada vial de uso único para contabilizar las pérdidas por suspensión.

Se lleva a cabo la dilución de las inyecciones de A219 utilizando jeringas sin látex estériles descartables. Se utiliza una aguja estéril de calibre 18 y 1,5 pulgadas para la extracción del vial. Antes de la administración intravenosa, la inyección de A219 se diluye en una bolsa intravenosa de policloruro de vinilo (PVC) que contiene una inyección de cloruro de sodio al 0,9% (solución salina normal [NS]), utilizando una técnica aséptica para preparar una solución dosificadora con una concentración de A219 entre 0,01 mg/mL y 8 mg/mL. El producto se infunde a las dosis y tasas específicas del protocolo a través de un equipo de infusión de solución intravenosa de PVC con un filtro en línea de polietersulfona estéril y no pirogénico de 0,2 µm. No se administra como inyección intravenosa o en bolo.

Condiciones de almacenamiento y de uso

A219 formulado a 500 mg/vial (60 mg/mL) se almacena en un refrigerador a una temperatura de 2 °C-8 °C (38 °F-46 °F).

Ejemplo 12: Selectividad de unión a A219

La secuencia de la proteína TL1A prevista en el ser humano se comparó con las secuencias del ratón, la rata y el mono macaco cangrejero. Las secuencias proteínicas del ratón, la rata y el mono fueron 64%, 66% y 98% homólogas a la TL1A humana, respectivamente

Se evaluó la unión de A219 a la proteína TL1A recombinante de ratón, rata, mono macaco cangrejero y humano en un ELISA. Como se muestra en la **Figura 7A**, A219 se une a la TL1A humana y de mono con valores subnanomolares de IC50 de 0,33 nM y 0,47 nM, respectivamente. Por el contrario, A219 no se unió a la proteína TL1A de ratón o rata.

Se evaluó la afinidad y la cinética de unión de A219 a la proteína TL1A recombinante humana y de mono mediante resonancia de plasmón de superficie (SPR). A219 se une a la TL1A humana y de macaco cangrejero con valores K_D de 0,06 nM y 0,04 nM, respectivamente.

La unión de A219 a TL1A unida a la membrana se evaluó utilizando 293 células de riñón embrionario humano transfectadas de forma estable con TL1A humano (células TNFSF15/HEK293). A219 se une a TL1A unida a la membrana que se expresa en la superficie de las células TNFSF15/HEK293 de forma dependiente de la dosis, con un valor de EC50 de 17,4 nM. No hubo unión a las células HEK293 parentales.

TL1A es el único ligando conocido para su receptor funcional DR3. TL1A también puede unirse al receptor Decoy 3 (DcR3), un receptor soluble del TNF sin un dominio transmembranario. La unión de A219 a otros ligandos conocidos de DcR3, incluidos TNFSF6 (FasL), TNFSF10 (TRAIL) y TNFSF14 (LIGHT) se analizaron por ELISA. A219 no se unió a estos miembros de la familia del TNF cuando se probó a concentraciones casi 1000 veces superiores a EC50 de los respectivos anticuerpos de control positivo.

Ejemplo 13: Actividad funcional *in vitro* de anti-TL1A

Se evaluó la capacidad de A219 para impedir la activación de la caspasa mediada por el DR3 mediante la TL1A humana o de mono en células TF-1 tratadas con cicloheximida. Las células TF-1 son células eritroleucémicas humanas que expresan de forma nativa DR3, el receptor

funcional de TL1A. Tanto las proteínas TL1A humanas como las del macaco cangrejero lograron unirse y activar el receptor DR3 en las células TF-1 humanas, dando lugar a la activación intracelular de las caspasas y a la apoptosis. A219 inhibió la activación de caspasas inducida por TL1A en células TF-1 en humanos y monos con valores de IC50 de 0,27 nM y 0,59 nM, respectivamente.

Las PBMC de sangre total obtenida de monos macaco cangrejero liberan IFN-γ cuando se estimulan con el complejo inmunitario en presencia de IL-12 e IL-18. Este aumento de secreción de IFN-γ refleja la producción de TL1A impulsada por el complejo inmunitario por parte de las PBMC. La capacidad de A219 para inhibir la liberación de IFN-γ en estas condiciones se evaluó *in vitro* en sangre total de mono recién recogida.

Se midieron las concentraciones de IFN-γ en sangre total tras la estimulación *in vitro* con el complejo inmunitario en combinación con IL-12 e IL-18, y en presencia de concentraciones crecientes de A219 (intervalo de concentración de 0,05 nM a 100 nM). La liberación de IFN-γ fue inhibida por A219 de manera dependiente de la dosis en la sangre total de los monos. Los valores medios de IC50 y IC90 para la inhibición de la respuesta de IFN-γ fueron 1,54 nM (289 ng/mL) y 17,7 nM (3321 ng/mL), respectivamente.

Ejemplo 14: Farmacología *in vivo*

En un estudio PK/PD de dosis única con un periodo de seguimiento de 11 días en monos, A219 se administró por bolo intravenoso a 3 animales/grupo (sexos mixtos) a dosis de 0 (es decir, 0,56 mg/kg de control de isotipo IgG1 humano), 0,0056 mg/kg, 0,056 mg/kg y 0,56 mg/kg. Las dosis de A219 probadas en el estudio se seleccionaron para dar lugar a concentraciones séricas de A219 de aproximadamente 1, 10 o 100 veces el IC50, según los resultados del ensayo *in vitro* de IFN-γ en sangre de mono. Se recogió sangre para evaluar la PK, las concentraciones de sTL1A y la liberación de IFN-γ en sangre total *in vitro*. El efecto de A219 sobre la inhibición de la liberación de IFN-γ mediada por TL1A a 0,0056 mg/kg no pudo evaluarse debido al insuficiente aumento de la liberación de IFN-γ en el periodo inicial previo a la dosis. La administración de 0,056 mg/kg o 0,56 mg/kg de A219 causó casi la inhibición total de la liberación de IFN-γ 1 hora posterior a la dosis, en relación con el control

de isotipo. A las 264 horas (11 días) de la dosis, la inhibición de la liberación de IFN-γ fue menor que a la hora posterior a la dosis, pero persistió en el grupo de 0,56 mg/kg de A219. La inhibición de la liberación de IFN-γ mediada por TL1A fue dependiente de la dosis a una dosis ≥0,056 mg/kg, donde la exposición observada a 0,056 mg/kg fue ≥6,8 veces superior al IC50 del ensayo *in vitro* en sangre total de 1,54 nM (289 ng/mL).

Tras la administración de 0,0056 mg/kg, 0,056 mg/kg o 0,56 mg/kg de A219, la concentración media de sTL1A aumentó de forma dependiente de la dosis, en 3,6, 10,4 y 14,4 veces, respectivamente, en relación con el anticuerpo de control del isotipo a las 6 horas de la dosis (Figura **7B**). El aumento de las concentraciones de TL1A en todos los grupos de dosis de A219 se observó en el primer punto temporal probado (6 horas después de la dosis) y se mantuvo hasta el último punto temporal (264 horas después de la dosis).

Farmacología de seguridad

Se incorporaron puntos finales de farmacología de seguridad cardiovascular, del CNS y respiratoria en un estudio de toxicidad intravenosa de dosis repetidas durante 6 semanas en monos.

No hubo efectos funcionales sobre el sistema cardiovascular, evaluados mediante mediciones de ECG en la fase previa a la dosis ni durante las semanas 1 y 6 de la fase de dosificación, ni mediante la evaluación microscópica del corazón y los principales vasos sanguíneos a 300 mg/kg/semana. No hubo cambios relacionados con la administración de A219 en la frecuencia cardíaca, ni anomalías del ritmo cardíaco o cambios cualitativos o cuantitativos en el ECG, y no se observaron hallazgos microscópicos en el corazón que pudieran haber afectado a la función cardíaca.

No hubo efectos funcionales en el CNS según las observaciones clínicas diarias y los exámenes semanales detallados que incluían la observación del comportamiento y el movimiento del animal al acercarse a la jaula, la actividad autonómica (p. ej., lagrimeo, piloerección, tamaño de la pupila), los cambios de postura y la reactividad a la manipulación, así como la presencia de movimientos clónicos o tónicos, las anomalías conductuales/psicológicas, el desplazamiento en círculos y la automutilación a

300 mg/kg/semana. No hubo hallazgos microscópicos en el cerebro o en el sistema nervioso que hubieran afectado a la función del CNS.

No hubo efectos en el sistema respiratorio según las observaciones clínicas diarias de la respiración de los animales y los exámenes semanales detallados que incluían la supervisión de patrones respiratorios inusuales a 300 mg/kg/semana.

En conclusión, no se observaron hallazgos funcionales cardiovasculares, del SNC o del sistema respiratorio en los monos durante 6 semanas de administración intravenosa una vez por semana de A219 a 300 mg/kg/semana.

Farmacocinética sistémica en animales

Se investigó la PK sérica y la toxicocinética (TK) de A219 en el mono, para apoyar la selección de la dosis para el estudio preliminar de toxicidad de 6 semanas y para ayudar a proyectar la dosis inicial adecuada en los seres humanos. En todos los estudios *in vivo* se utilizó la dosificación por vía intravenosa.

Se realizó un estudio PK/PD de dosis única en monos para caracterizar el perfil PK y los efectos PD asociados de A219 a concentraciones de dosis relevantes para proyectar la primera dosis inicial en humanos. Los resultados de la PD se han resumido anteriormente. La PK de A219 fue no lineal en el intervalo de dosis de 0,0056 mg/kg, 0,056 mg/kg y 0,56 mg/kg, lo que es coherente con la disposición del fármaco mediada por el objetivo (TMDD) esperada para un anticuerpo monoclonal contra un objetivo unida a la membrana. Los valores del AUC aumentaron de forma más que proporcional a la dosis, y donde se pudo estimar, la t1/2 aumentó con el aumento de la dosis (**Tabla 20**).

Tabla 20. Media (SD) de los parámetros PK tras una única dosis intravenosa en monos macaco cangrejero

Dosis (mg/kg)	**Cmáx (µg/mL)**	**AUC0-t (h*µg/mL)**	**t1/2 (h)**

0,0056 0,056 0,56	0,142 (0,0181) 1,58 (0,245) 12,8 (1,35)	0,411 (0,297) 79,7 (13,5) 1200 (234)	12,1a 63,6 (11,9) 113b

Cmáx = concentración máxima observada; AUC0-t = área bajo la curva de concentración frente a la curva de tiempo desde el tiempo 0 al punto temporal con la última concentración medible; t1/2 = semivida terminal

N = 3 a menos que se indique lo contrario

a N = 1 (caracterización insuficiente de la fase terminal del perfil de concentración frente al tiempo para estimar este parámetro en los otros dos animales)

b N = 2 (caracterización insuficiente de la fase terminal del perfil de concentración frente al tiempo para estimar este parámetro en el tercer animal)

La TK y la inmunogenia se evaluaron en monos macaco cangrejero como parte de un estudio de PK/tolerabilidad de 2 dosis sin GLP y un estudio de toxicidad con GLP de dosis repetidas durante 6 semanas.

En el estudio PK de 2 dosis, los monos (N = 1/sexo/grupo) recibieron 2 dosis de A219 por vía intravenosa en bolo una vez cada dos semanas en concentraciones de dosis de 30 mg/kg, 100 mg/kg y 243 mg/kg. Tras la primera (día 1) o segunda (día 8) dosis, la exposición según la media de la Cmáx aumentó de forma aproximadamente proporcional a la dosis. Los valores medios de AUC0-t aumentaron de forma dependiente de la dosis, pero no necesariamente proporcional a la misma, tras la primera y la segunda dosis.

En el estudio con GLP de toxicidad con dosis repetidas durante 6 semanas, los monos (N = 3-5/sexo/grupo) recibieron A219 mediante administración intravenosa en bolo a concentraciones de dosis de 0 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg o 300 mg/kg una vez por semana durante 7 dosis. La exposición a A219 fue comparable en los monos machos y hembras tras una dosis única y otra repetida (las diferencias en los valores medios de la Cmáx y el AUC fueron inferiores a 2 veces). La exposición a A219 aumentó de forma aproximadamente proporcional a la dosis tras la administración de una o varias dosis. Se observó una

acumulación tras la repetición de una dosis semanal en todas las concentraciones de dosis (la exposición sérica tras la última dosis [día 42] fue aproximadamente de 1,5 a 2,3 veces mayor que la observada tras la primera dosis; **Tabla 21**).

Tabla 21. Media (SD) de los parámetros TK tras repetir una dosis semanal por vía intravenosa en monos macaco cangrejero

Día	**Parámetro**	**Unidades**	**Dosis**		
			30 mg/kg	**100 mg/kg**	**300 mg/kg**
1	$C_{máx}$	µg/mL	743 (115)	2500 (433)	8760 (1710)
	AUC0-24hr	h*µg/mL	14500 (1760)	45400 (4970)	154000 (27700)
	AUC0-168hr	h*µg/mL	61000 (7210)	205000 (37600)	684000 (110000)
42	$C_{máx}$	µg/mL	1490 (182)	5530 (1270)	13800 (3320)
	AUC0-24hr	h*µg/mL	28700 (2450)	106000 (10500)	267000 (82900)
	ARCmáx		2,12 (0,667)	2,25 (0,517)	1,59 (0,421)
	ARAUC0-24hr		2,01 (0,364)	2,34 (0,141)	1,73 (0,522)
	AUC0-ta	h*µg/mL	N/C	N/C	1600000 (970000)
	t½a	h	N/C	N/C	38,7 (3,76)

Los valores medios se calcularon según los de hombres y mujeres combinados.

Cmáx = concentración máxima observada; AUC0-24hr = área bajo la curva de concentración frente a la curva de tiempo desde el tiempo 0 a las 24 h posteriores a la dosis; AUC0-168hr = área bajo la curva de concentración frente a la curva de tiempo desde el tiempo 0 a las 168 h posteriores a la dosis; AUC0-t = área bajo la curva de concentración frente a la curva de tiempo desde el tiempo 0 al punto temporal con la última concentración medible;

ARCmáx = tasa de acumulación según la Cmáx; ARAUC0-24hr = tasa de acumulación según el AUC0-24hr; t1/2 = semivida terminal

N = 3 machos y 3 hembras en los grupos de dosis de 30 mg/kg y 100 mg/kg, y 5 machos y 5 hembras en el grupo de la dosis de 300 mg/kg.

a Estimado sólo en animales en recuperación (N = 2/sexo).

Ejemplo 15: Toxicología

A219 se analizó en una serie de estudios de toxicidad *in vitro* e *in vivo* que se detallan en la **Tabla 22**. La vía intravenosa de exposición se seleccionó para los estudios *in vivo*. La pauta posológica semanal que se utiliza en el estudio definitivo de toxicidad en monos de 6 semanas de duración se seleccionó según la semivida de A219 en monos y se diseñó para tener una pauta posológica similar o más intensivo que la pauta posológica clínico.

Tabla 22. Resumen del programa de toxicología

Estudio	**Concentraciones o dosis**
Toxicidad intravenosa de 6 semanas en monos con una recuperación de 6 semanas	0, 30, 100, 300 mg/kg/semana
Reactividad cruzada en tejidos en monos y tejidos humanos	0, 0,625, 1,25, 2,5 g/mL
Ensayo de liberación de citocina usando sangre humana total	0, 0,0002 a 2 mg/mL
Ensayo de liberación de citocina usando sangre humana PBMC	0, 0,0002 a 2 mg/mL
Ensayo de toxicidad celular dependiente de anticuerpos	0, 0,0031 a 30.000 ng/mL
Ensayo de citotoxicidad dependiente del complemento	0, 0,0031 a 30.000 ng/mL

PBMC = células mononucleares de sangre periférica

El mono se seleccionó como la especie no clínica farmacológicamente relevante debido a la similitud en la homología de secuencia de la proteína TL1A y la afinidad de unión casi

equivalente del A219 a la TL1A del mono, en comparación con la TL1A humana. A219 también fue farmacológicamente activo con valores de IC50 similares después de la unión a la TL1A soluble humana y de mono en un ensayo con base en células. En un ensayo in vitro en el que se utilizó sangre total de mono estimulada para expresar TL1A con posterior liberación de IFN-γ, la adición de A219 inhibió la liberación de IFN-γ de una forma dependiente de la dosis. Se observó una inhibición similar de la liberación de IFN-γ cuando se utilizó en el ensayo sangre de monos a los que se les había administrado A219. También se evaluó la unión de A219 a TL1A de ratón o rata y A219 no se unió a TL1A de rata o ratón.

Estudio de tolerabilidad y de FC de 2 dosis en monos

Se evaluó la tolerabilidad en un estudio de tolerabilidad y de FC de dos semanas. A los monos (1/sexo/grupo) se les administró A219 por vía intravenosa a 30, 100 o 243 mg/kg/semana los días 1 y 8. A219 fue bien tolerado hasta la dosis más alta probadas, y los únicos signos clínicos que se observaron en animales tratados con A219 fueron heces sueltas en todos los grupos de dosis en varios puntos temporales de observación. Debido al reducido número de animales y a la ausencia de animales del grupo de control, no se pudo determinar la relación de las heces blandas con la administración de A219. No hubo cambios relacionados con A219 en el peso corporal, en la química clínica o en los parámetros hematológicos.

Estudio de dosis repetida de seis semanas con una recuperación de seis semanas en monos

Se realizó un estudio de toxicidad de dosis repetida de GLP de seis semanas de duración (dosis semanal) con A219 en monos. Se les administró A219 por bolo intravenoso a monos machos y hembras (3/sexo/grupo) en dosis de 0 (control de vehículo), 30, 100 o 300 mg/kg/semana (siete dosis en total). Se evaluaron animales adicionales (2/sexo/grupo) en 0 y 300 mg/kg/semana después de un periodo de recuperación de seis semanas para la reversibilidad de cualquier efecto relacionado con A219.

A219 fue bien tolerado después de una administración de seis semanas de dosis hasta 300 mg/kg/semana. Según estos estudios, NOAEL es 100 mg/kg/semana para machos y 30 mg/kg/semana para hembras.

Ensayos para la liberación de citocina humana

Ensayo PBMC

Se evaluó, en formatos solubles y de recubrimiento húmedo, la habilidad potencial de A219 de desencadenar la liberación de citocina en las PBMC humanas principales derivadas de 10 donantes saludables normales. Se evaluó un intervalo de concentraciones de A219 de 0,00002 a 2 mg/mL. Se usaron un anticuerpo IgG4 humano y muestras no tratadas como controles negativos; el anticuerpo anti-CD3 OKT3 se usó como controles positivos. Los niveles de IL-2, IL-6, IL-10, TNF y INF- se midieron después de las PBMC o se cultivaron con A219 durante 24 horas. Las PBMC de todos los donantes indujeron la liberación de IL-2, IL-6, IL-10, TNF y IFN-γ como respuesta al tratamiento de OKT3 (control positivo). La respuesta de IL-2 del donante 9 más baja, pero presente. El anticuerpo de control negativo IgG4 no indujo la liberación de citocinas IL-2, IL-10, TNF e IFN-γ, o lo hizo de forma reducida, en ninguna de las condiciones probadas. El anticuerpo de control negativo IgG4 indujo la producción de IL-6 en varios donantes, aunque no tan consistente como el tratamiento de control positivo. En las muestras no tratadas de todos los donantes no se observó, o se observó solo a niveles muy bajos, la liberación de citocina.

El A219 no indujo la liberación de IL-2 e IFN- en ninguna de las condiciones probadas. El A219 indujo niveles bajos de liberación de IL-10 e TNF en algunos donantes, pero no por encima de los niveles inducidos por el anticuerpo de control negativo IgG4 y/o en muestras no tratadas. El A219 indujo la liberación de IL-6 en varios donantes en el mismo intervalo de inducción como se observó con el control negativo IgG4 y/o en muestras no tratadas en ambos formatos de estimulación, pero las respuestas no fueron dependientes de la concentración. Según los datos históricos de las instalaciones de pruebas para la inducción de IL-6, se ha observado un intervalo variable de magnitud de respuestas para los anticuerpos de isotipo y otros anticuerpos de control negativo, así como otros artículos de prueba en subconjuntos de donantes que a menudo no dependen de la concentración. Las respuestas de las PBMC no tratadas, las relacionadas con el tratamiento de IgG4 y las respuestas de A219 fueron más bajas que las respuestas relacionadas con el tratamiento de control positivo del anti-CD3. Por

lo tanto, es probable que la inducción de IL-6 en este ensayo no fue específica de A219 sino que estuvo relacionada con una variación que también se ha observado históricamente en el ensayo para esta citocina.

En conclusión. A219 no indujo la liberación específica de IL-2, IL-6, IL-10, TNF, IFN de la PBMC de 10 donantes diferentes en placa de recubrimiento húmedo o formato soluble sobre aquella observada para el anticuerpo de control negativo de IgG4 y/o muestras no tratadas.

Ensayo de sangre total

Se evaluó, en formatos solubles y de recubrimiento húmedo, la habilidad potencial de A219 de desencadenar la liberación de citocina en la sangre humana derivada de 10 donantes saludables normales. Se evaluó un intervalo de concentraciones de A219 de 0,00002 a 2 mg/mL. Se usaron un anticuerpo IgG4 humano y muestras no tratadas como controles negativos; se usó enterotoxina estafilocócica B (SEB) como control positivo. Se midieron los niveles de IL-2, IL-6, IL-10, TNF e INF- después de cultivar la sangre total con A219 durante 24 horas.

La sangre total de todos los donantes indujo la liberación de IL-2, IL-6, IL-10, TNF e IFN-γ como respuesta al tratamiento de SEB (formato de estimulación soluble). La respuesta de IFN- de los donantes 1, 3 y 8 fue baja, pero presente. En la sangre total de la mayoría de los donantes, el control del anticuerpo negativo IgG4 humano no indujo, o lo hizo de forma reducida, la producción de citocina en todas las condiciones probadas. No se observó la liberación de citocina en muestras de sangre total no tratadas de la mayoría de los donantes. La sangre total de un donante (donante 7) produjo IL-6, IL-10 y TNF-α en respuesta a varias concentraciones de control de anticuerpo negativo IgG4 soluble. Sin embargo, los niveles de citocina eran generalmente iguales o inferiores a los niveles observados para el mismo donante o en muestras no tratadas.

El A219 no indujo la liberación de ninguna citocina en ninguna de las condiciones probadas en nueve donantes. La estimulación con 0,02 mg/mL de A219 soluble indujo la liberación de niveles bajos de IL-6, IL-10 y TNF en la sangre total del donante 7. En estos donantes, no se observó una relación con la respuesta de la dosis entre la concentración de A219 y los niveles

de citocina, y los niveles de citocina fueron inferiores a aquellos observados con control negativo de IgG4 y/o en muestras no tratadas de este donante. Por lo tanto, es probable que la inducción de IL-6, IL-10 y TNF en muestras del donante 7 no fuera específica de A219.

En conclusión. A219 no indujo la liberación específica de IL-2, IL-6, IL-10, TNF, IFN e IFN-γ la sangre total de 10 donantes diferentes en placa de recubrimiento húmedo o formatos solubles sobre aquella observada para el anticuerpo de control negativo de IgG4 y/o muestras no tratadas.

Ensayos de la función de los efectores Fc

Se evaluó *in vitro* el potencial de A219 para provocar CDC o ADCC. No se esperó que A219 produjera CDC o ADCC porque el anticuerpo se diseñó para eliminar las funciones del efector. Se evaluó la habilidad de A219 para provocar CDC o ADCC en células HEK293 TL1A humanas recombinantes que expresan el objetivo y en líneas celulares parentales HEK293 (línea celular de control negativo). Se evaluó el CDC mediante el cultivo de células después del tratamiento con un intervalo de concentraciones (0,0031 a 30.000 ng/mL) de A219 en la presencia del complemento humano y mediante el análisis de la viabilidad de células efectoras por citometría de flujo. Se evaluó el ADCC mediante el cultivo de células efectoras marcadas después del tratamiento con un intervalo de concentraciones (0,0031 a 30.000 ng/mL) de A219, con PBMC humanas (3 donantes). Se usó un anticuerpo anti-IgG4 como un control negativo en ambos ensayos.

Se usó Rituxan (anticuerpo anti-CD20) como un control positivo en el ensayo de CDC con células Raji que expresan CD20 mientras que Darzalex se usó en el ensayo de ADCC con células efectoras Daudi.

El tratamiento con A219 no provocó un aumento en la muerte celular mediada con CDC de las células HEK293 TL1A o en las células HEK293 en comparación con el anticuerpo de control negativo. El tratamiento con Rituxan dio lugar a un aumento inesperado de la lisis mediada por el complemento de las células Raji que expresan CD20.

El tratamiento con A219 no provocó un aumento en la muerte celular mediada con ADCC de las células HEK293 TL1A o en las células HEK293 en comparación con el anticuerpo de

control negativo. El tratamiento con Darzalex dio lugar a un aumento inesperado en la citotoxicidad de ADCC de las células efectoras Daudi.

En conclusión, y como se esperaba, A219 no provocó CDC o ADCC de células que expresan TL1A en la presencia del complemento humano o PBMC respectivamente.

Relación de los hallazgos con la farmacocinética

La exposición de A219 en monos en el estudio de toxicidad de dosis repetida de 6 semanas, definida por la Cmáx y el AUC, aumentó con el aumento de la dosis en el intervalo de dosis probado y la exposición aumentó de forma aproximadamente proporcional a la dosis. No hubo diferencias manifiestas relacionadas con el sexo en la exposición. No hubo correlación clara de ADA con cambios en la exposición de A219. Sin embargo, es probable que la ADA haya provocado el descenso más rápido de las concentraciones de A219 en puntos temporales posteriores que se observó en algunos de los animales. Se observó acumulación de A219 en monos después de repetir la administración una vez a la semana.

El umbral de las exposiciones séricas asociadas con los hallazgos relacionados con el A219 del estudio de toxicidad en monos con dosis repetidas de 6 semanas se muestra en la Tabla 23. Los márgenes de seguridad en cada nivel de dosis se presentan según una comparación de los valores AUC de A219 del estudio de toxicidad en monos de dosis repetida de 6 semanas con los valores del AUC proyectados en humanos en la dosis clínica inicial propuesta de 5 mg.

Tabla 23. Exposición de anti-TL1A asociada con hallazgos en un estudio de toxicidad en monos de dosis repetida de 6 semanas.

Hallazgos del estudio	**Dosis (mg/kg/semana)**	**AUC0-168h (ug*h/mL)**	**$C_{máx}$ (ug/mL)**	**Exposicióna Márgen**
Mortalidad (1 hembra) Infiltrados perivasculares	30	61000	743	425

Como en lo anterior y: Inflamación vascular	100	205000	2500	1430
Como en lo anterior y: Glóbulos rojos y albúmina, globulina, aumento del peso del bazo (solo en las hembras), glomerulopatía	300 (NOAEL)	684000	8760	4770

AUC = área bajo la curva tiempo-concentración; GR = glóbulos rojos; Cmáx = concentración máxima observada

a Los márgenes de exposición (es decir, márgenes de seguridad) se calcularon dividiendo los valores de AUC0-168 en el estudio en monos de dosis repetida por el valor de AUC0-168 proyectado en humanos de 143,5 ug*h/mL en la dosis inicial proyectada de 5 mg en humanos.

Resumen de estudios no clínicos de A219

El A219 tiene afinidad de unión subnanomolar al TL1A soluble y afinidad nanomolar al TL1A asociado a la membrana. En estudios *in vitro*, A219 bloqueó la capacidad de TL1A de unirse y activar su receptor, DR3. En sangre total, el A219 inhibió la respuesta de IFN-γ dependiente de TL1A tras la exposición *ex vivo* al inmunocomplejo y a una combinación de IL-12 e IL-18. Además, se observó que A219 es muy selectivo para TL1A sin unión detectable a los miembros de la superfamilia TNF, FAS, LIGHT o TRAIL.

Se evaluó la toxicidad potencial de A219 en una serie de ensayos no clínicos *in vitro* e *in vivo* en macacos cangrejeros. Se seleccionó el mono como especie no clínica farmacológicamente relevante debido a la homología similar de la secuencia de la proteína TL1A y a la afinidad de unión casi equivalente del A219 al TL1A del mono, en comparación con el humano. El A219 es de igual modo activo en ensayos basados en células *in vitro* en monos y en humanos.

El A219 ha sido diseñado para eliminar la posibilidad de que el mAb induzca una respuesta inmunitaria. En los ensayos *in vitro*, el tratamiento con A219 no provocó citotoxicidad mediada por anticuerpos o células ni liberación de citocinas de los glóbulos rojos periféricos, lo que indica que no provocó una respuesta inmunitaria no deseada.

En un estudio de tolerabilidad y farmacocinética (FC), a macacos cangrejeros (1/sex/grupo) se les administró A219 por vía intravenosa (IV) a 30, 100 y 243 mg/kg/semana los días 1 y 8, posteriormente, se realizó un seguimiento durante aproximadamente 11 semanas para evaluar la exposición sistémica del A219. No hubo cambios u observaciones clínicas relacionadas con A219 en el peso corporal, en la química clínica o en los parámetros hematológicos. Las mediciones de FC sugirieron que el A219 tiene una larga semivida de 5 a 11 días, lo que es consecuente con la IgG1 humana en monos.

Se realizó un estudio de BPL para evaluar la potencial toxicidad, incluido la inmunotoxicidad, del A219 y la exposición sistémica asociada posterior a seis semanas de dosificación una vez a la semana (7 dosis en total) en macacos cangrejeros. Se les administró A219 por bolo intravenoso a monos machos y hembras (3/sexo/grupo) en dosis de 0 (control de vehículo), 30, 100 o 300 mg/kg/semana. A los animales de recuperación (2/sexo/grupo) se les administró 0 o 300 mg/kg/semana de A219. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) clínicamente relevante en este estudio se determinó en 300 mg/kg/semana (la dosis más alta probada). Se observaron hallazgos secundarios a la generación de anticuerpos antifármaco (ADA) en respuesta a la administración de un anticuerpo monoclonal humanizado, incluido una única muerte en el grupo de 30 mg/kg y una mínima inflamación vascular, que fue el único hallazgo que se consideró adverso. Todos los hallazgos fueron totalmente reversibles después de un periodo de recuperación de 6 semanas, excepto los infiltrados perivasculares, que persistieron mínimamente en solo aproximadamente pocos tejidos a 300 mg/kg/semana, y una glomerulopatía mínima observada en una mujer en recuperación a 300 mg/kg/semana. Los hallazgos relacionados con ADA observados en estudios de toxicidad animal no clínicos con anticuerpos monoclonales humanos generalmente no se consideran relevantes para los humanos.

Se realiza un estudio de toxicidad en monos de dosis repetida durante seis meses para evaluar el potencial de la dosis crónica en CU y EC.

Ejemplo 16: Ensayo clínico de fase 1

Se ha iniciado un ensayo clínico de fase 1a en voluntarios sanos normales.

El ensayo clínico de fase 1a es un estudio monocéntrico, con ocultación doble, controlado con placebo, de seguridad, tolerabilidad y FC en voluntarios sanos normales a los que se les administra A219 por vía intravenosa. La fase de dosis única ascendente (DUA) del ensayo consta de 8 sujetos (6 activos y 2 placebo) por cohorte con hasta 6 niveles de dosis. La fase de dosis múltiple ascendente (DMA) del ensayo comienza después de que se haya estudiado una dosis (DUA) igual o superior y se haya observado una seguridad y tolerabilidad aceptables. La fase de dosis única ascendente (DUA) del ensayo consiste en 8 sujetos (6 activos y 2 placebo) por cohorte con hasta 5 niveles de dosis. El ensayo evalúa la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis únicas y múltiples de la administración de A219 por vía intravenosa así como también la FC de A219 después de dosis únicas y múltiples en voluntarios femeninos y masculinos sanos no fumadores ambulatorios con edades de 18 a 60 años. Además, el ensayo determina los efectos del A219 en marcadores farmacodinámicos (FD) así como también la relación exposición-respuesta de A219 en marcadores FD. En la **Tabla 14** se muestra un resumen de este estudio.

Se realiza un ensayo clínico aleatorizado de fase 1b/2a controlado con placebo en pacientes con CU de moderada a grave y un ensayo clínico de fase 1b de etiqueta abierta en pacientes con EC de moderada a grave.

Tabla 14. Sinopsis del estudio de fase 1, monocéntrico, con ocultación doble, controlado con placebo, de seguridad y farmacocinética del anticuerpo anti-TL1A en voluntarios sanos

OBJETIVO:	Evaluación: • La seguridad y tolerabilidad de las dosis únicas y múltiples del anticuerpo anti-TL1A después de su administración. • La farmacocinética (FC) del anticuerpo anti-TL1A después de dosis únicas y múltiples. • Los efectos del anticuerpo anti-TL1A en los marcadores farmacodinámicos (FD) tisulares y séricos.

	• Relación exposición-respuesta de anticuerpo anti-TL1A en marcadores FD
DISEÑO DEL ESTUDIO:	Estudio monocéntrico, con ocultación doble, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis única seguida de dosis múltiples del anticuerpo anti-TL1A.
TAMAÑO DE LA MUESTRA:	**Fase de dosis única:** • Ocho (8) sujetos (6 activos, 2 placebo) por concentración de dosis; hasta 6 niveles de dosis **Fase de dosis múltiple:** • Ocho (8) sujetos (6 activos, 2 placebo) por concentración de dosis; hasta 5 niveles de dosis Los sujetos que abandonen el estudio de forma prematura podrán ser reemplazados.
TIPO DE SUJETO:	Voluntarios sanos, ambulantes, no fumadores, hombres o mujeres de entre 18 y 60 años. Las voluntarias deben ser mujeres que no estén edad fértil.
DOSIFICACIÓN Y PROGRESIÓN DE LA DOSIS	**Fase de dosis única ascendente (DUA):** • Placebo (volumen equivalente de solución salina normal al 0,9% [NS]) • anticuerpo anti-TL1A: Progresión de la dosis: se seleccionarán cohortes de segunda y mayor dosis en función de los EA y de los datos disponibles de FC y FD **Fase de dosis ascendente múltiple (DAM)** • Placebo (volumen equivalente de 0,9% NS)

	• anticuerpo anti-TL1A el día 1/semanas 0, el día 15/semana 2 y el día 29/semana 4 • Progresión de la dosis: se seleccionarán cohortes de segunda y mayor dosis en función de los EA y de los datos disponibles de FC y FD.
PARÁMETROS DEL ESTUDIO:	• Eventos adversos, las exploraciones físicas, radiografía de tórax, signos vitales, ECG, valores de laboratorio clínico y niveles de anticuerpos antifármacos en muestras de suero. • Farmacocinética: Las concentraciones del anticuerpo anti-TL1A en las muestras de suero se determinarán mediante métodos validados de LCMS. • Farmacodinamia: Cambio respecto a la línea de base en suero y tejido (en las cohortes MAD en las que se realizará sigmoidoscopia) • Marcadores de FD
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	Los sujetos deben cumplir con los siguientes criterios para ser incluidos en el estudio: 1. Hombre o mujer (solo las que no estén en edad fértil) entre 18 y 60 años de edad. 2. Las mujeres deben no deben estar en edad fértil y deben haber sido sometidas a uno de los siguientes procedimientos de esterilización, y tener documentación oficial, al menos 6 meses antes de la primera dosis: a. esterilización histeroscópica; b. ligadura de trompas bilateral o salpingectomía bilateral; c. histerectomía; d. ooforectomía bilateral, o;

	e. ser posmenopáusica con amenorrea durante al menos 1 año antes de la primera dosis y tener niveles séricos de FSH consistentes con el estado posmenopáusico según el criterio del investigador. Nota: Las mujeres con potencial de no tener hijos que se hayan sometido a uno de los procedimientos de esterilización mencionados anteriormente, pero que no hayan podido aportar documentación oficial, deben ser sexualmente inactivas y permanecer inactivas durante todo el estudio, o deben aceptar utilizar un método de barrera físico (p. ej., condón, diafragma) y químico (p. ej., espermicida) desde el momento de la selección y durante todo el estudio. 3. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos fiables desde la selección hasta 30 días después del final de la dosis. Nota: Los sujetos masculinos no vasectomizados deben aceptar utilizar un condón con espermicida o abstenerse de mantener relaciones sexuales durante el estudio hasta 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio. (No se requieren restricciones para un varón vasectomizado siempre que su vasectomía se haya realizado 4 meses o más antes de la primera dosis. Un varón que se haya vasectomizado menos de 4 meses antes de la primera dosis, o que no pueda aportar documentación oficial, deberá seguir las mismas restricciones que un varón no vasectomizado). 4. No fumador que no haya consumido tabaco o productos que contengan nicotina durante al menos 6 meses antes de la primera dosis del fármaco del estudio.

	5. Buen estado de salud general determinado por los antecedentes clínicos y resultados de la exploración física, la radiografía de tórax, las constantes vitales, el ECG y las pruebas de laboratorio clínico obtenidas en los 28 días (4 semanas) anteriores a la administración del fármaco del estudio. 6. Los sujetos deben tener documentación de serología positiva para el virus de la varicela zóster (VZV) y estado de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG). 7. Ser capaz de proporcionar consentimiento informado por escrito y comprender y cumplir con las demandas del estudio.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	Los sujetos con las siguientes características serán excluidos del estudio: 1. Participación del sujeto en más de una cohorte. 2. Antecedentes o presencia de cualquier enfermedad del sistema orgánico clínicamente significativa que pudiera interferir con los objetivos del estudio o la seguridad de los sujetos. 3. Tensión arterial y frecuencia cardíaca fuera de los intervalos 90-140 mmHg sistólica, 40-90 mmHg diastólica, frecuencia cardíaca 60-100 latidos/min. 4. ECG de 12 derivaciones con cualquier anomalía que el investigador considere clínicamente significativa, QRS ≥ de 110 milisegundos (mseg) o intervalo QT/QTcF de >450 mseg para los hombres o >470 mseg para las mujeres. 5. Presencia o antecedentes de cualquier anomalía o enfermedad que, a juicio del investigador, pueda afectar a la absorción, distribución, metabolismo o eliminación del fármaco del estudio.

	6. Cualquier evaluación de laboratorio de selección fuera del intervalo de referencia del laboratorio que el investigador considere clínicamente significativa. 7. Antecedentes de infección de tuberculosis (TB) activa o actual; antecedentes de TB latente que no haya sido totalmente tratada o infección de TB latente actual. 8. Antecedentes de más de un episodio de infección por herpes zoster o antecedentes de infección por herpes zoster diseminada. 9. Prueba sérica positiva para la infección por el HIV, la hepatitis C o el virus de la hepatitis B. 10. Antecedentes de alergia significativa a cualquier medicamento. 11. Antecedentes de abuso de alcohol o drogas en los últimos 24 meses. 12. Administración de cualquier medicamento con receta en los 21 días anteriores a la administración del fármaco del estudio; o de un medicamento de venta libre (se permite el acetaminofén y el ibuprofeno ≤1 g/día) o de un suplemento herbario, nutricional o vitamínico en los 7 días anteriores a la administración del fármaco del estudio. 13. Indicios de abuso de drogas en las pruebas de orina o una prueba positiva de alcohol. 14. Administración o uso de cualquier fármaco o dispositivo en investigación en los 30 días anteriores a la administración del fármaco del estudio. 15. Donación de sangre o plasma en los 60 días anteriores a la administración de la dosis.

Según los datos clínicos de las cohortes SAD 5, 25, 100, 300 y 600 mg y de la cohorte MAD 50 mg, la PK de A219 muestra una disposición del fármaco mediada por la diana (TMDD) en las dosis más bajas y una PK lineal en los niveles de dosis más altos después de la saturación de la vía de eliminación mediada por la diana.

Posterior a una dosis única intravenosa de A219, los valores de la mediana del tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) oscilaron entre 1,02 y 1,50 horas después de la dosis. La exposición según la media de $C_{máx}$ y AUC_{0-t} aumentó de forma más que proporcional a la dosis entre los niveles de dosis de 5, 25 y 100 mg y de forma aproximadamente proporcional a la dosis entre los niveles de dosis de 100, 300 y 600 mg. Después de la repetición de la dosis de 50 mg de A219 una vez cada dos semanas, la exposición aumentó en relación con el día 1. La media de la $C_{máx}$ y del $AUC_{0-336hr}$ fue aproximadamente 1,3 veces mayor en los días 15 y 29 en comparación con el día 1.

Ejemplo 17: Intervalo de dosificación humana y márgenes de seguridad

El A219 es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al TL1A humano. Se espera que el objetivo final del tratamiento con A219 en humanos sea saturar la diana TL1A en los pacientes con la enfermedad para obtener una eficacia óptima. No se considera apropiado un enfoque de nivel de efecto biológico mínimo anticipado (MABEL) porque el A219 es un anticuerpo antagonista y no agonista, y la seguridad de antagonizar la vía TL1A ya se ha establecido en la clínica. La dosis inicial máxima recomendada para A219 se eligió según la dosis farmacológicamente activa (PAD) prevista. El A219 no reacciona de forma cruzada con el TL1A murino, pero se une con una potencia aproximadamente equivalente al TL1A del macaco cangrejero. Por lo tanto, se consideró que el macaco cangrejero era la especie relevante para escalar la farmacocinética (PK) no clínica de A219 al ser humano. Además, los datos de PK en el mono sugieren que el A219 presenta una disposición del fármaco mediada por la diana, que conduce a una PK no lineal en el intervalo de dosis en el que la diana no está saturada y a una PK lineal en el intervalo de dosis en el que la diana está saturada.

La PK y la TK no clínicas de A219 se caracterizaron en el mono y apoyan la pauta posológica propuesto una vez cada dos semanas en humanos. Los márgenes de seguridad estimados

para la dosis inicial de 5 mg y la dosis más alta propuesta para el estudio, 1.000 mg, en relación con los datos de seguridad GLP de los monos se muestran en la **Tabla 24**. Esta tabla compara los márgenes de seguridad derivados de varios enfoques.

Tabla 24. Márgenes de seguridad previstos para la dosis inicial y la dosis máxima

	Margen de seguridad previsto según un NOAEL en monos de 300 mg/kga	
Base de cálculo	**5 mg**	**1000 mg**
Dosis	4200	21,0
Cmáx	4920	22,9
AUC0-168h	4770	13,5

Cmáx = concentración máxima observada; AUC0-168h = área bajo la curva de concentración frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta las 168 h posteriores a la dosis a Los valores de Cmáx predichos en humanos para las dosis de 5 y 1000 mg son aproximadamente 1,78 y 382 µg/mL, respectivamente; los valores de AUC0-168h predichos en humanos para las dosis de 5 y 1000 mg son aproximadamente 143,5 y 50.700 h*µg/mL, respectivamente. Los valores de los parámetros de exposición humana según un peso corporal supuesto de 70 kg.

Ejemplo 18: Tratamiento de la IBN con anti-TL1A

Los sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal son tratados con el anticuerpo anti-TL1A A219 utilizando uno de los dos métodos de inducción de este ejemplo:

Método de inducción 1: administración subcutánea de 800 mg de anti-TL1A el día 1, y luego semanalmente 175-200 mg de anti-TL1A durante 12 semanas en total.

Método de inducción 2: administración intravenosa de 500 mg de anti-TL1A cada dos semanas durante 12 semanas.

Tras el periodo de inducción, si el sujeto responde al tratamiento, se lo sigue tratando en una fase de mantenimiento. La fase de mantenimiento comprende la administración de 175-200 mg de anti-TL1A cada 2 o 4 semanas.

Ejemplo 19: El anticuerpo anti-TL1A se une tanto al monómero TL1A como al trímero de TL1A

Para demostrar que el anticuerpo anti-TL1A A219 se une tanto al monómero de TL1A como al trímero de TL1A, se realizó un ensayo de desplazamiento de picos con cromatografía de exclusión de tamaño. Brevemente, el TL1A humano producido recombinantemente (rhTL1A) se marcó con Alexa fluor 488 (AF488) y se introdujo en suero humano normal (NHS). El rhTL1A marcado en el suero se inyectó en una columna de exclusión por tamaño y se eluyó controlando la señal fluorescente del AF488.

La RhTL1A se observó en al menos dos picos para dos estructuras cuaternarias distintas, una para los trímeros no covalentes y otra para los monómeros (Figura 9A). Los resultados muestran que un anticuerpo de referencia de control solo se unió al TL1A trimérico (Figura 9B), ya que solo el pico del trímero TL1A se desplazó en presencia del anticuerpo de referencia de control (secuencia del anticuerpo de referencia de control, cadena ligera SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383). Por el contrario, el A219 se unió tanto a los trímeros como a los monómeros de TL1A (Figura 9C), ya que los picos del monómero y del trímero de TL1A se desplazaron en presencia de A219. Los resultados demuestran que el anticuerpo ejemplar anti-TL1A A219 se une tanto al monómero TL1A como al trímero TL1A.

Ejemplo 20: Modelos PK/PD para determinar la dosis eficaz

Para demostrar el uso de modelos PK/PD para determinar la dosis eficaz, se estableció una farmacocinética integrada de base fisiológica para todo el cuerpo (PBPK), como se muestra en la Figura 10A. La PBPK integrada de cuerpo entero incluyó un diagrama a nivel de tejido, como se muestra en la Figura 10B, para caracterizar la PK del mAb, el ligando y el complejo entre el mAb y el ligando. El modelo PBPK integrado de cuerpo entero incluyó los siguientes parámetros y/o entradas específicas del fármaco: (I) el TL1A soluble (sTL1A) es sintetizado por las células inmunitarias (p. ej., las células dendríticas) en todo el cuerpo; (II) el sTL1A monomérico tiene una semivida de 20 minutos y el sTL1A trimérico tiene una semivida de 1 hora; (III) los parámetros de afinidad (incluido la tasa de activación y la tasa de desactivación) entre el anticuerpo y el sTL1A se fijaron a los valores medidos mediante SPR (p. ej., como se determinó en el Ejemplo 12); (IV) la tasa de síntesis de sTL1A se ajustó para que coincidiera con los datos de referencia y PK observados; (V) en el individuo enfermo, la tasa de

producción de sTL1A se multiplicó por 50 en el espacio intersticial del intestino. Los parámetros y los datos de entrada pueden variarse como se describe en el presente documento, incluso en la sección 4.

El modelo PBPK de cuerpo entero recapituló las observaciones PK para A219 y para TL1A en voluntarios sanos normales (NHV). Como se muestra en la Figura 11A, la concentración de A219 predicha por el modelo PBPK de cuerpo entero coincidió con la PK observada para A219 en NHV. Además, como se muestra en la Figura 11B, la concentración de TL1A predicha por el modelo PBPK de cuerpo entero coincidió con la concentración de TL1A observada en NHV durante el curso de tiempo observado (asumiendo una tasa de producción de TL1A constante).

La concentración sérica observada de TL1A fue casi 10 veces mayor cuando se inyectó A219, un anticuerpo anti-TL1A que se une tanto a TL1A monomérico como trimérico, en comparación con la que se inyectó en un sujeto un anticuerpo de referencia de control que se une sólo a TL1A trimérico (Figura 12A) (secuencia del anticuerpo de referencia de control, cadena ligera SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383). Esta mayor concentración de TL1A en suero se recapituló en el PBPK de cuerpo entero, como se muestra en las curvas de la Figura 12A. Además, el modelo predijo aproximadamente un 40% de TL1A monomérico y un 60% de TL1A trimérico, lo que coincide con las observaciones (Figura 12B). Figura 12A estableció así que el tratamiento de los pacientes con un anticuerpo anti-TL1A que se une tanto al monómero como al trímero TL1A secuestró 10 veces más TL1A en el suero, por lo que redujo la concentración de TL1A en los tejidos enfermos más que un anticuerpo anti-TL1A que se une solo al trímero TL1A. Este secuestro de más TL1A total (tanto monómero como trímero) en el suero proporciona una ventaja inesperada a un paciente que necesita reducir la concentración de TL1A en los tejidos enfermos, tanto en la magnitud como en la velocidad de dicha reducción de TL1A.

La concentración basal de TL1A en el suero del VNH fue en promedio de aproximadamente 220 ng/mL (162 a 414 ng/mL, 54 sujetos, a través de ~110 muestras). La concentración basal de TL1A en el suero de los sujetos con CD fue en promedio de aproximadamente 273 (158 a

479 ng/mL, 17 sujetos con CD). Por lo tanto, la diferencia de la concentración de TL1A en suero entre un NHV y un paciente con CD es solo modesta, lo que confirma la importancia de dirigir y reducir la concentración de TL1A soluble en el tejido enfermo. Asumiendo que toda la producción de TL1A proviene del colon, el modelo determinó que una sobreproducción de 50 veces en el colon reproduciría una concentración sérica de 290 ng/mL de TL1A, aproximándose a las observaciones en el paciente con UC (Figura 12C). Una diferencia tan grande de TL1A en el tejido enfermo y la modesta diferencia correspondiente en el suero entre los pacientes del NHV y de la UC ponen de relieve de nuevo la importancia de dirigir y reducir la concentración de TL1A soluble en el tejido enfermo.

Para validar aún más y establecer la aplicabilidad del modelo PBPK de cuerpo entero, las curvas predichas de la concentración de TL1A en el suero de los NHV y de los pacientes con UC se compararon con las observaciones de los ensayos clínicos. Como se muestra en las Figuras 13A-13B, el modelo PBPK de cuerpo entero predijo consecuentemente las observaciones de la concentración sérica total de TL1A en los NHV y en los pacientes con UC de los ensayos clínicos de fase I y fase II reportados (Banfield C. *et al.*, Br J Clin Pharmacol. 2020 Apr;86(4):812-824; y Danese S et al., Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun 11;S1542-3565(21)00614-5). Como se muestra en la Figura 13C, el modelo PBPK de cuerpo entero también predijo los niveles de TL1A en el espacio intersticial tisular en el VNH (producción tisular normal) y en pacientes con UC (aumento de 50 veces en la producción tisular local) en ausencia de cualquier administración de anticuerpos anti-TL1A. Así, la idoneidad del modelo PBPK de cuerpo entero ha sido validada por las observaciones clínicas.

Habiendo establecido el modelo PBPK de cuerpo entero, el modelo PBPK de cuerpo entero se utilizó para simular la concentración de TL1A en los tejidos enfermos y en el suero con varios escenarios de sobreproducción de TL1A en los tejidos enfermos, en presencia o ausencia de varias dosis de anti-TL1A A219. Como se muestra en las Figuras 14A-14B, el modelo PBPK de cuerpo entero simuló la concentración de TL1A en el intestino para varios niveles de sobreproducción de TL1A en el intestino (Figura 14A) y la correspondiente concentración de suero (plasma) de TL1A bajo estos niveles de sobreproducción intestinal de

TL1A, cada uno en ausencia de cualquier administración de anticuerpos anti-TL1A.

Cuando se inyectó el anticuerpo anti-TL1A A219 a varias dosis, el modelo PBPK de cuerpo entero simuló los cambios de la concentración de TL1A en los tejidos enfermos a lo largo del tiempo (Figuras 15A-15U). Dicha simulación puede representarse frente a la concentración de TL1A en el tejido correspondiente o en un tejido de referencia de un NHV para determinar si la dosis es suficiente para reducir la concentración de TL1A en el tejido enfermo por debajo de la concentración de TL1A en el tejido correspondiente o en un tejido de referencia de un NHV (Figuras 15A-15U). Las figuras 15A-15U también representan dicha simulación con varios parámetros de sobreproducción de TL1A en los tejidos intestinales enfermos (sobreproducción o aumento de pliegues de 10×, 25×, 50× o 100×). Como se muestra en las figuras 15A-15U, cuanto mayor sea el pliegue de sobreproducción, mayor será la dosis o se necesitarán más administraciones del anticuerpo anti-TL1A A219 para reducir y mantener la concentración de TL1A en los tejidos intestinales enfermos por debajo de la del VNH durante la duración indicada en las figuras. Más concretamente, como se muestra en la Figura 15R, la administración de 500 mg del anticuerpo anti-TL1A A219 cada dos semanas puede cubrir hasta aproximadamente 125 veces la sobreproducción (aumento de pliegues) de TL1A en el intestino de un paciente. Como se muestra en la Figura 15S, la administración de una dosis a 1000 mg D1, 500 mg W2, W6, W10, (es decir, 100 mg en el día 1, 500 mg en la semana 2, 500 mg en la semana 6, y 500 mg en la semana 10) del anticuerpo anti-TL1A A219 puede cubrir hasta aproximadamente 60 veces la sobreproducción (aumento del pliegue) de TL1A en el intestino de un paciente. Como se muestra en la Figura 15T, la administración de una dosis a 1000 mg D1, 500 mg W4, W8, W12, (es decir, 1000 mg en el día 1, 500 mg en la semana 4, 500 mg en la semana 8, y 500 mg en la semana 12) del anticuerpo anti-TL1A A219 puede cubrir hasta aproximadamente 55 veces la sobreproducción (aumento del pliegue) de TL1A en el intestino de un paciente. Como se muestra en la Figura 15U, la administración de una dosis de 1000 mg D1, 500 mg W2, W4, W8, W12, (es decir, 1000 mg en el día 1, 500 mg en la semana 2, 500 mg en la semana 4, 500 mg en la semana 8 y 500 mg en la semana 12) del anticuerpo anti-TL1A A219 puede cubrir hasta aproximadamente 60 veces la

sobreproducción (aumento de pliegues) de TL1A en el intestino de un paciente. Como se muestra en la Figura 15V, la administración de una dosis de 1000 mg D1, 500 mg W2, W4, W6, W10, (es decir, 1000 mg en el día 1, 500 mg en la semana 2, 500 mg en la semana 4, 500 mg en la semana 6 y 500 mg en la semana 10) del anticuerpo anti-TL1A A219 puede cubrir hasta aproximadamente 75 veces la sobreproducción (aumento de pliegues) de TL1A en el intestino de un paciente.

Para comparar, se probó un anticuerpo de referencia que solamente se une a la TL1A trimérico en el modelo PBPK de cuerpo entero (secuencia del anticuerpo de referencia, cadena ligera SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383). Como se muestra en la Figura 15W, dicho anticuerpo de referencia no logró reducir o mantener de manera consecuente la concentración de TL1A libre en el tejido enfermo de un paciente por debajo de la concentración de TL1A libre en el tejido correspondiente de un voluntario sano normal cuando el tejido enfermo sobreproduce TL1A en 50 veces o más sobre la producción de TL1A en el tejido correspondiente de un voluntario sano normal. Esto contrasta fuertemente con la Figura 15A, en la cual el anticuerpo anti-TL1A A219, que se une tanto a TL1A monomérico como a TL1A trimérico, redujo y mantuvo de manera consecuente la concentración de TL1A libre en el tejido enfermo por debajo de la concentración de TL1A libre en el tejido correspondiente de un voluntario sano normal, aun cuando el tejido enfermo sobreproducía TL1A 100 veces por encima de la producción de TL1A en el tejido correspondiente de un voluntario sano normal. Como se describe arriba y se muestra en las Figuras 12C, 13C y 14A-14B, se determinó que los pacientes con CU poseían una sobreproducción de TL1A de 50 veces en el tejido enfermo para recapitular el modesto aumento observado en la concentración de TL1A en suero. De ese modo, un anticuerpo anti-TL1A, que se une tanto al TL1A monomérico como al trimérico reduce la concentración de TL1A libre en el tejido enfermo de un paciente por debajo de la concentración de TL1A libre en el tejido correspondiente de un voluntario sano normal.

Para demostrar aún más la ventaja del anticuerpo anti-TL1A, que se une tanto al TL1A monomérico como al trimérico en el tratamiento de los pacientes y la reducción de la

concentración de TL1A libre en los tejidos enfermos, dichos anticuerpos han sido comparados directamente con un anticuerpo de referencia que solamente se une al TL1A trimérico. Como se muestra en las Figuras 15X-15Z, el anticuerpo anti-TL1A A219, que se une tanto al TL1A monomérico como al trimérico redujo de forma consecuente y significativa la concentración de TL1A libre en el tejido enfermo por debajo de la concentración de TL1A libre en el tejido enfermo resultante del tratamiento del anticuerpo anti-TL1A de referencia que se une solamente al TL1A trimérico (secuencia del anticuerpo de referencia, cadena ligera SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383).

Ejemplo 21: Modelos PK poblacionales (popPK) para la determinación de la dosis eficaz

Además, según los datos de PK disponibles del Ejemplo 16, se construyó un modelo PK poblacional para simular y predecir con precisión la PK del A219 en la población de voluntarios sanos normales. Los datos de PK disponibles se describieron mejor mediante un modelo de 2 compartimentos con eliminación lineal. Tanto las variables demográficas (incluidos el género, la edad, la raza y las variables relacionadas con el tamaño del cuerpo) como las variables clínicas de laboratorio (incluidas las variables hematológicas, de orina y químicas) se probaron para su inclusión en el modelo por su efecto sobre el aclaramiento y sobre el volumen de distribución en el compartimento central. Ninguna de estas variables fue identificada como covariable significativa sobre los 2 parámetros de PK evaluados. Las estimaciones del parámetro de PK de la población y el error estándar (SE) se describen en la Tabla 27. La variabilidad residual de las concentraciones de A219 asociada al modelo PK poblacional fue del 11,9%. Los gráficos de bondad de ajuste se presentan en las Figuras 16A-16H. Estos gráficos indicaron buenas correlaciones entre las concentraciones de A219 predichas por la población (“DV predicha”) y las concentraciones de A219 observadas (“DV observada”), y entre las concentraciones individuales de A219 predichas (“DV IPRED”) y la DV observada. No se observó ningún sesgo en los residuos ponderados normalizados frente a las concentraciones predichas o frente al tiempo. La evaluación de la comprobación visual predictiva (Figura 17A) indicó que el modelo PK poblacional podía predecir adecuadamente las concentraciones observadas de A219 y era adecuado para utilizarse para simular las

concentraciones de A219.

Tabla 27. Estimaciones de los parámetros de PK del modelo PK poblacional de A219

Parámetros	**Cálculos**	**SE (%)**
Parámetros de PK		
CL (L/Día)	0,156	15,2
V1 (L)	3,62	8,6
V2 (L)	2	0
Q (L/Día)	0,149	7,6
Variabilidad interindividual (%CV)		
CL	39,75	54,6
V1	11,03	44,6
V2	0 FIXED	-
Q	0 FIXED	-
Error residual		
RV (%)	11,9	8,2

Una vez establecido el modelo popPK, se lo utilizó para seleccionar una dosis de inducción que permitiera alcanzar rápidamente la concentración en estado estacionario. Como se muestra en la Figura 17B, la dosis de carga de la pauta posológica de 1000 mg en el día 1, 500 mg en la semana 2, 500 mg en la semana 6 y 500 mg en la semana 10 garantiza la consecución de la concentración de estado estacionario de la inducción desde el día 1. Además, como se ha mostrado anteriormente en el PBPK de todo el cuerpo, dicho esquema posológico puede hacer frente a una sobreproducción de TL1A de más de 100× en el colon durante las primeras 5 semanas de inducción y a una sobreproducción de más de 60× durante el periodo de 12 semanas.

Ejemplo 22: Estudio de fase 2, multicéntrico, con ocultación doble y controlado con placebo para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética del tratamiento de

inducción con A219 en sujetos con colitis ulcerosa de moderada a intensa actividad.

Para validar la eficacia del anticuerpo anti-TL1A A219 en la colitis ulcerosa (UC), se lleva a cabo un ensayo clínico de fase 2. El ensayo clínico incluye un periodo de inducción, como se muestra en la Figura 18A y un periodo de extensión de etiqueta abierta (mantenimiento), como se muestra en la Figura 18B. El diseño detallado del protocolo del ensayo clínico se muestra en la sinopsis del protocolo de la Tabla 28 a continuación. La divulgación establece que la eliminación de TL1A soluble libre (sTL1A) del intestino se traducirá en eficacia. Por lo tanto, se utilizó un modelo PK según la fisiología (como se describe en el Ejemplo 20) para predecir el impacto de varias pautas posológicas de A219 en la cantidad de sTL1A en estados normales y de enfermedad tanto en el compartimento central (suero) como en el intestino. El modelo predice que el esquema posológico propuesto llevará a cantidades de sTL1A inferiores a las de los voluntarios sanos si la cantidad de sobreproducción de sTL1A en el colon asciende a 60 pliegues. Tras la inducción de 12 semanas, los sujetos que respondan continuarán en la extensión de etiqueta abierta aleatorizada a 2 esquemas de mantenimiento. El esquema de mantenimiento de 250 mg Q4W se selecciona para mantener la cantidad de sTL1A por debajo del de los voluntarios sanos si la producción de sTL1A en el colon es de hasta 20× y el esquema de 100 mg Q4W se selecciona para mantener la cantidad de sTL1A por debajo de aquella de los voluntarios sanos si la producción de sTL1A en el colon es de hasta 10×.

Tabla 28. SINOPSIS DEL PROTOCOLO

TÍTULO:	Estudio de fase 2, multicéntrico, con ocultación doble y controlado con placebo para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética del tratamiento de inducción con A219 en sujetos con colitis ulcerosa de moderada a intensa actividad
FASE DEL PROYECTO:	Fase 2

OBJETIVO:	**Primarios:** • Evaluar la seguridad y tolerabilidad de A219 después de 12 semanas de terapia de inducción. • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo para la inducción de la remisión clínica en la semana 12 **Secundarios:** Todos los objetivos siguientes se refieren a la comparación de sujetos tratados con A219 y sujetos tratados con placebo en la cohorte 1. Para los objetivos donde el estado del diagnóstico complementario (CDx) es una variable, se llevará a cabo una comparación de sujetos tanto en la Cohorte 1 como en la Cohorte 2. • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo para la inducción de mejoría endoscópica en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo para la inducción de la respuesta clínica en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo en sujetos CDx positivos (CDx +) (cohorte 1 + cohorte 2) para la inducción de la remisión clínica en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo para la inducción de la remisión histológica en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo para la inducción de la mejoría histológico-endoscópica de la mucosa en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) para la inducción de mejoría endoscópica en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) para la inducción de la respuesta clínica en

	la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) para la inducción de la remisión histológica en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) para la inducción de la mejoría histológico-endoscópica de la mucosa en la semana 12

	• Comparar la eficacia de A219 en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) frente a sujetos CDx negativos (CDx-) para la inducción de la remisión clínica en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo para la inducción de la cicatrización de la mucosa en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) para la inducción de la cicatrización de la mucosa en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo para el cambio en el Cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) para el cambio en IBDQ en la semana 12 • Comparar la eficacia de A219 frente a placebo en sujetos que son CDx + según el algoritmo alternativo (cohorte 1 + cohorte 2) para la remisión clínica en la semana 12 **Experimentación:** • Evaluar la farmacocinética (PK) de A219 en sujetos con colitis ulcerosa (UC) a lo largo del tiempo. • Evaluar los efectos de A219 sobre los marcadores farmacodinámicos (PD) tisulares y séricos, incluidas las concentraciones totales de TL1A a lo largo del tiempo. • Evaluar el efecto de A219 sobre biomarcadores inflamatorios, incluida la calprotectina fecal y la proteína C reactiva de sensibilidad elevada (hsCRP) a lo largo del tiempo. • Evaluar la proporción de sujetos en la respuesta de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes, la remisión de la puntuación

	de Mayo modificada de 3 componentes, la mejoría endoscópica, la remisión histológica del índice de histopatología de Robarts (RHI), la remisión histológica de la puntuación de Geboes y la cicatrización de la mucosa en la semana 50 • Evaluar el cambio en la puntuación de Mayo parcial a lo largo del tiempo • Evaluar el cambio en el índice de Geboes y el RHI desde el inicio hasta la semana 12 y la semana 50 • Evaluar la relación exposición-respuesta de A219 en marcadores de PD a lo largo del tiempo. • Evaluar la proporción de sujetos que lograron la remisión sin corticoide en la semana 50
DISEÑO DEL ESTUDIO:	Este es un estudio de prueba de concepto multicéntrico, con ocultación doble, aleatorizado y controlado con placebo diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de A219 después de 12 semanas de terapia de inducción en sujetos con UC. Este estudio se llevará a cabo bajo los auspicios de un Comité de monitoreo de datos (DMC) y comenzará luego de la demostración de un perfil de seguridad aceptable de A219 con una dosis de

	≥500 mg en el estudio de dosis múltiples ascendentes en voluntarios sanos normales (Ejemplo 16).

	El estudio tiene 4 periodos (periodo de selección, periodo de inducción [IP], periodo de extensión de etiqueta abierta [OLE] y periodo de seguimiento [FU]). El estudio tendrá 2 cohortes que inscribirán sujetos de manera secuencial utilizando un diseño adaptativo como se describe a continuación. **Cohorte 1:** después del periodo de selección, aproximadamente 120 sujetos elegibles con UC activa de moderada a grave ingresarán al IP y serán aleatorizados en una forma 1:1 para recibir la administración intravenosa (IV) de 1000 mg de A219 en la semana 0/día 1, seguido de 500 mg en las semanas 2, 6 y 10, o placebo en los mismos puntos temporales. La aleatorización se estratificará según el estado de CDx de positivo (CDx +) o negativo (CDx-) y la experiencia biológica previa (sí/no) en la semana 0/día 1. Los sujetos que abandonen el estudio tendrán un periodo de seguimiento de 12 semanas después de la última dosis. **Cohorte 2:** cuando aproximadamente el 80% de los sujetos de la Cohorte 1 (es decir, ~ 96 sujetos) hayan alcanzado la semana 12 o hayan terminado antes del estudio, el DMC realizará un análisis desenmascarado de la eficacia clínica en sujetos CDx + y recomendará si se justifica una expansión a la Cohorte 2. El tamaño de muestra previsto para los sujetos CDx + (que combina la Cohorte 1 y la Cohorte 2) será de aproximadamente 40, en el caso de que se inicie la Cohorte 2. Para la Cohorte 2, los sujetos elegibles (que deben ser CDx +) ingresarán al IP y serán aleatorizados en una forma 1:1 para recibir la administración IV de A219 1000 mg en la semana 0/día 1, seguida de 500 mg en las semanas 2, 6 y 10, o placebo en los mismos puntos temporales. La aleatorización se

	estratificará según la experiencia biológica previa (sí/no) al inicio. Los sujetos que abandonen el estudio tendrán un periodo de seguimiento de 12 semanas después de la última dosis. Los sujetos que completen el IP de 12 semanas de cualquiera de las cohortes tendrán la opción de ingresar a OLE. Durante OLE, a partir de la visita de la semana 14: • Los sujetos que hayan logrado una remisión profunda (definida como en remisión clínica [subpuntuación endoscópica de 0 o 1, subpuntuación de sangrado rectal de 0 y subpuntuación de frecuencia de heces de 0 o 1 y no mayor que el valor inicial] y RHI <3) continuarán en el estudio y se les retirará la terapia. o Tras la recaída de la enfermedad (definida como una puntuación de hemorragia rectal de ≥1 y hsCRP ≥5 y/o calprotectina fecal ≥250), los sujetos pueden recibir otro ciclo de terapia de inducción (1000 mg IV seguidos de 500 mg IV 2 semanas, 6 semanas y 10 semanas después de la primera infusión) seguida de una terapia de mantenimiento de 250 mg IV cada 4 semanas (Q4W) hasta alcanzar 50 semanas en total. • Los sujetos que respondieron (definidos como una reducción desde el valor inicial ≥2 puntos y ≥30% en la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes, acompañada de una reducción ≥1 en la subpuntuación de sangrado rectal o subpuntuación absoluta de sangrado rectal ≤1) que no hayan logrado la remisión profunda se volverán a asignar al azar, estratificados según el estado de CDx de CDx+ o CDx-, a 250 mg IV Q4W o 100 mg IV Q4W, a partir de la semana 14 hasta la semana 50. • Los sujetos que no respondieron recibirán un esquema de

	tratamiento de inducción de etiqueta abierta de 1000 mg de A219 en la semana 14, seguidos de 500 mg en las semanas 16, 20 y 24. Los sujetos que no respondieron que no hayan respondido en la semana 28 (según el criterio del investigador) deberán abandonar del estudio. Los sujetos que no respondieron que hayan respondido en la semana 28 (según el criterio del investigador)

	serán reasignados al azar a 250 mg IV Q4W o 100 mg IV Q4W, a partir de la semana 28 hasta alcanzar 50 semanas en total. El patrocinador puede modificar el estudio para extender el periodo OLE más allá de las 50 semanas según los datos de seguridad emergentes. El estudio también incluye un subestudio de PK opcional durante el IP para los sujetos que dan su consentimiento para un muestreo de PK adicional.
TAMAÑO DE LA MUESTRA:	El estudio está planificado para aleatorizar hasta aproximadamente 170 sujetos, aproximadamente 120 en la Cohorte 1 y hasta 50 en la Cohorte 2. Un tamaño de muestra de 60 por brazo en la cohorte 1 permitirá un poder estadístico de >80% para el criterio de valoración principal con un grado de significación unilateral de 0,025 utilizando Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), que supone una tasa de remisión clínica del 5% para placebo y del 24% para A219. Además, el tamaño de la muestra conferirá >80% de poder para lograr significación estadística para el primer criterio de valoración secundario de mejora endoscópica con un grado alfa unilateral general de 0,025, que supone que las tasas de mejora endoscópica son del 15% y del 38% para los grupos placebo y A219, respectivamente. Además, para los análisis de la población CDx (que combina sujetos CDx + de la cohorte 1 y la cohorte 2), un tamaño de muestra de 40 por brazo proporcionará un poder estadístico de ≥80% a un grado alfa unilateral de 0,025, según un grupo de diseño secuencial con un análisis intermedio de futilidad no vinculante cuando 18 sujetos por brazo alcanzan la semana 12, que supone una tasa de remisión

	clínica del 5% para placebo y del 31% para A219.
TIPO DE SUJETO:	Sujetos masculinos o femeninos ≥18 años con UC activa de moderada a grave.
FORMULACIONES:	A219 se suministrará en viales de 10 mL, cada uno contiene 500 mg de A219 (solución de 60 mg/mL) para administración IV después de la reconstitución.
DOSIS:	Los sujetos serán estratificados por estado de CDx +/CDx- y experiencia biológica previa (sí/no) en una proporción de 1:1 a: • A219 1000 mg IV en la semana 0/día 1, seguido de 500 mg IV en las semanas 2, 6 y 10 • Placebo IV en la semana 0/día 1, seguido de placebo IV en las semanas 2, 6 y 10 Durante OLE: • Los remitentes profundos entrarán en el periodo de suspensión de la terapia o Todos los sujetos que presenten una recaída de la enfermedad después de suspender la terapia recibirán otro ciclo de terapia de inducción (1000 mg IV seguidos de 500 mg IV 2, 6 y 10 semanas después de la primera infusión) seguido de terapia de mantenimiento

	de 250 mg IV Q4W hasta alcanzar 50 semanas en total.

	• Los sujetos que respondieron al final de la semana 12 serán estratificados según el estado de CDx de CDx + o CDx- y reasignados al azar para recibir uno de los siguientes esquemas de tratamiento: ○ A219 250 mg IV en la semana 14 y luego Q4W hasta la semana 50 ○ A219 100 mg IV en la semana 14 y luego Q4W hasta la semana 50 • Los sujetos que no hayan respondido al final de la semana 12 recibirán 1000 mg IV de A219 en etiqueta abierta en la semana 14, seguido de 500 mg IV de A219 en las semanas 16, 20 y 24. Los sujetos que no hayan respondido en la semana 26 deben abandonar del estudio. Los sujetos que respondan en la semana 26 serán estratificados según el estado de CDx de CDx + o CDx- y reasignados al azar para recibir uno de los siguientes esquemas de tratamiento: ○ A219 250 mg IV en la semana 28 y luego Q4W por un total de 50 semanas ○ A219 100 mg IV en la semana 28 y luego Q4W por un total de 50 semanas

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Todo el fármaco del estudio se reconstituirá en 250 mL de solución salina normal (NS) al 0,9% y se administrará IV durante 30 minutos.
CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO:	**Criterios de valoración principales:** • Proporción de sujetos que informaron eventos adversos (AE), eventos adversos graves (SAE), AE que llevaron a la interrupción del tratamiento y valores de laboratorio marcadamente anormales. • Proporción de sujetos en la remisión clínica de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes (según lo definido por la subpuntuación endoscópica de 0 o 1, la subpuntuación de sangrado rectal de 0 y la subpuntuación de frecuencia de las heces de 0 o 1 y no mayor que el valor inicial) en la semana 12. La puntuación de Mayo modificada de 3 componentes varía de 0 a 9 e incluye los dominios de sangrado rectal, frecuencia de las deposiciones y evaluación endoscópica. **Criterios de valoración secundarios:** • Proporción de sujetos con mejoría endoscópica, según lo definido por la subpuntuación endoscópica ≤1 sin friabilidad) en la semana 12. • Proporción de sujetos en la respuesta clínica de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes en la semana 12. La respuesta clínica de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes se define por una reducción del valor inicial ≥2 puntos y ≥30% en la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes, acompañada de una reducción ≥1 en la subpuntuación de hemorragia rectal o rectal absoluta. subpuntuación de sangrado ≤1. • Proporción de sujetos en la remisión clínica de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes (según lo definido por la

	subpuntuación endoscópica de 0 o 1, la subpuntuación de sangrado rectal de 0 y la subpuntuación de frecuencia de las heces de 0 o 1 y no mayor que el valor inicial), en sujetos CDx + (Cohorte 1 + Cohorte 2) tratados con A219 en comparación con sujetos tratados con CDx + placebo en la semana 12. La puntuación de Mayo modificada de 3 componentes varía de 0 a 9 e incluye los dominios de sangrado rectal, frecuencia de las deposiciones y evaluación endoscópica. • La proporción de sujetos con remisión histológica (puntuación de Geboes definida ≤3,1) en la semana 12.

	• Proporción de sujetos con mejoría histológica-endoscópica de la mucosa (definida como puntuación de Geboes ≤3,1 y subpuntuación endoscópica ≤1 sin friabilidad) en la semana 12. • Proporción de sujetos con mejoría endoscópica, según lo definido por la subpuntuación endoscópica ≤1 sin friabilidad, en sujetos CDx + (Cohorte 1 + Cohorte 2) tratados con A219 en comparación con sujetos tratados con CDx + placebo en la semana 12. • Proporción de sujetos en la respuesta clínica de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes en sujetos CDx + tratados con A219 en comparación con sujetos tratados con placebo CDx + en la semana 12. La respuesta clínica de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes se define por una reducción del valor inicial ≥2 puntos y ≥30% en la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes, acompañada de una reducción ≥1 en la subpuntuación de hemorragia rectal o rectal absoluta. subpuntuación de sangrado ≤1. • Proporción de sujetos con remisión histológica, definida como puntuación de Geboes ≤3,1, en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) tratados con A219 en comparación con sujetos tratados con placebo CDx + en la semana 12. • Proporción de sujetos con mejoría histológica-endoscópica de la mucosa (definida como puntuación de Geboes ≤3,1 y subpuntuación endoscópica ≤1 sin friabilidad), en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) tratados con A219 en comparación con sujetos tratados con placebo CDx +

	en la semana 12. • Proporción de sujetos con remisión clínica (definida como una subpuntuación endoscópica de 0 o 1, subpuntuación de sangrado rectal de 0 y subpuntuación de frecuencia de heces de 0 o 1 y no mayor que el valor inicial) en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) tratados con A219 en comparación con sujetos CDx tratados con A219 en la semana 12. • Proporción de sujetos con cicatrización de la mucosa (definida como puntuación de Geboes ≤2B.1 y subpuntuación endoscópica de ≤1) en la semana 12. • Proporción de sujetos con cicatrización de la mucosa (definida como puntuación de Geboes ≤2B.1 y subpuntuación de endoscopia de ≤1), en sujetos CDx + (cohorte 1 + cohorte 2) tratados con A219 en comparación con sujetos tratados con placebo CDx + en la semana 12. • Proporción de sujetos con respuesta IBDQ, según se define por un aumento de ≥16 puntos del valor inicial en la semana 12. • Proporción de sujetos con respuesta IBDQ, según lo definido por un aumento ≥16 puntos del valor inicial, en sujetos CDx + (Cohorte 1 + Cohorte 2) tratados con A219 en comparación con sujetos tratados con placebo CDx + en la Semana 12. • Proporción de sujetos en la remisión clínica de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes (según lo definido por la subpuntuación endoscópica de 0 o 1, la subpuntuación de sangrado rectal de 0 y la subpuntuación de frecuencia de las heces de 0 o 1 y no mayor que el valor inicial), en sujetos CDx + por algoritmo alternativo (Cohorte 1 + Cohorte 2) tratados con A219 en

	comparación con CDx +

	sujetos tratados con placebo por algoritmo alternativo en la semana 12. La puntuación de Mayo modificada de 3 componentes varía de 0 a 9 e incluye los dominios de sangrado rectal, frecuencia de las deposiciones y evaluación endoscópica. **Criterios de valoración exploratorios:** • Farmacocinética de A219 en sujetos con UC después de múltiples dosis • Cambio del valor inicial en los biomarcadores inflamatorios séricos y fecales (marcadores PD) • Proporción de sujetos en la respuesta de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes, la remisión de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes, la mejoría endoscópica, la remisión histológica RHI, la remisión histológica de la puntuación de Geboes y la cicatrización de la mucosa en la semana 50 • Cambio en la puntuación de Mayo parcial (con componente PGA o sin él) a lo largo del tiempo • Cambio en el índice de Geboes y el RHI del valor inicial hasta la semana 12 y la semana 50 • Relación exposición-respuesta de A219 en marcadores PD • Dentro de la subpoblación de sujetos con corticoide al inicio del estudio, la proporción de sujetos en remisión clínica y sin corticoide en la semana 50

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	Los sujetos deben cumplir con los siguientes criterios para ser incluidos en el estudio: 1. Hombre o mujer ≥18 años. 2. Los sujetos deben haber tenido un diagnóstico documentado de UC (endoscopia + histología) para ser elegibles para participar en el estudio. Para los sujetos sin confirmación documentada del diagnóstico de UC o si el diagnóstico previo no se considera concluyente, el diagnóstico de UC debe confirmarse en el momento de la colonoscopia de detección. 3. UC activa de moderada a grave según la definición de la puntuación de Mayo modificada de 3 componentes (3 componentes de sangrado rectal, frecuencia de las deposiciones y endoscopia) de 4 a 9, inclusive, con subpuntuación endoscópica de Mayo modificada ≥2 y subpuntuación de sangrado rectal ≥1. 4. Los sujetos deben satisfacer al menos uno de los siguientes criterios: a) En el pasado, haber tenido una respuesta inadecuada a uno o más de los siguientes tratamientos: • Prednisona oral ≥40 mg/día (o equivalente) o budesonida ≥9 mg/día o equivalente o beclometasona ≥5 mg/día durante al menos 2 semanas • Dependencia de corticoide según se define por el fracaso en disminuir con éxito a <10 mg/día de prednisona o equivalente (es decir, haber tenido un

	brote de la enfermedad) dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento, o si se produce una recaída dentro de los 3 meses posteriores a la suspensión de los corticoide. • Inmunosupresores (azatioprina ≥2 mg/kg/día o 6-mercaptopurina ≥1,0 mg/kg/día [o documentación de una concentración terapéutica de nucleótido de 6-tioguanina]) durante al menos 8 semanas • Agente anti-TNF aprobado en una dosis recomendada aprobada durante al menos 8 semanas • Vedolizumab a la dosis aprobada en la etiqueta durante al menos 8 semanas • Inhibidor de JAK aprobado (p. ej., Tofacitinib) en una dosis recomendada aprobada durante al menos 8 semanas • Anti-IL-12/23 aprobado (p. ej., Ustekinumab) en una dosis recomendada aprobada durante al menos 8 semanas • Modulador aprobado del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1PR) a una dosis recomendada aprobada durante al menos 12 semanas **O** b) Haber sido intolerante a uno o más de los tratamientos mencionados anteriormente (p. ej., incapaz de alcanzar las dosis o la duración del tratamiento debido a los efectos secundarios que limitan la dosis [p. ej., leucopenia, psicosis, diabetes no controlada, enzimas hepáticas elevadas]). **O** c) Recibir en la actualidad uno o más de los siguientes tratamientos: • Prednisona oral □ 10 mg/día (o equivalente) durante al menos 3 meses

	• Inmunosupresores [azatioprina ≥2 mg/kg/día o 6-Mercaptopurina 1,0 mg/kg/día(o documentación de una concentración terapéutica de nucleótido de 6-tioguanina)] durante al menos 8 semanas. Notas sobre sujetos que han recibido previamente terapias biológicas/similares (anti-TNF, inhibidor de JAK, modulador de S1PR, anti-IL-12/23 y/o vedolizumab): • El estudio incluirá un máximo de 70% de sujetos que hayan tenido experiencia previa en terapias biológicas/similares a las biológicas. Al alcanzar el número máximo permitido de sujetos con experiencia biológica/similar a la biológica (70%), los sujetos que hayan tenido experiencia biológica/similar a la biología ya no podrán ingresar al estudio. • El sujeto no puede haber fallado (sin respuesta, respuesta insuficiente, pérdida de respuesta y/o intolerancia)>3 clases o 4 terapias biológicas/similares a las biológicas individuales (consulte criterio de exclusión n.° 26). 5. Respecto de las mujeres en edad fértil (WOCBP) involucradas en cualquier relación sexual que podría conducir a un embarazo, la sujeto debe haber usado dos métodos anticonceptivos de elevada eficacia durante al menos 4 semanas antes del día 1 y acepta continuar usando dos métodos anticonceptivos de elevada eficacia

	hasta al menos 12 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio. 6. Los sujetos masculinos deben usar, con su pareja femenina en edad fértil, dos métodos anticonceptivos de elevada eficacia y abstenerse de la donación de esperma desde la selección hasta 12 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio. 7. El sujeto debe satisfacer las necesidades de estabilización de fármacos, según corresponda: a) El tratamiento con corticoides orales debe ser equivalente a ≤20 mg de prednisona o ≤9 mg de budesonida o beclometasona ≤5 mg al día en una dosis estable durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización. b) Los aminosalicilatos orales deben estar en una dosis estable durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización. c) La azatioprina y la 6-mercaptopurina deben estar en una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización. 8. Ser capaz de proporcionar consentimiento informado por escrito y comprender y cumplir con las demandas del estudio. 9. *Solo para la cohorte 2*: Los sujetos deben ser CDx +.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	Los sujetos con las siguientes características serán excluidos del estudio: **Estado sexual y reproductivo** 1. WOCBP y hombres con parejas femeninas en edad fértil que no desean o no pueden usar dos métodos anticonceptivos de elevada eficacia para evitar el embarazo durante todo el periodo del estudio y hasta 12 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio. 2. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. 3. Mujeres con una prueba de embarazo positiva al momento de la inscripción o antes de la aleatorización. **Excepciones de enfermedades objetivo** 4. Diagnóstico de enfermedad de Crohn o colitis indeterminada. 5. UC limitada al recto (<15 cm del borde anal). 6. Indicios actuales de colitis fulminante, megacolon tóxico o perforación intestinal. 7. Necesidad actual o inminente de colostomía o ileostomía. 8. Proctocolectomía total o colectomía parcial previa. 9. Resección quirúrgica del intestino dentro de los 3 meses previos a la selección. 10. Colangitis esclerosante primaria concomitante (PSC) **Antecedentes clínicos y enfermedades concurrentes** 11. Indicios pasados o actuales de displasia colónica definida de bajo o alto grado que no se ha eliminado por completo.

	12. Sujetos para los que se ha programado una cirugía o para los que se prevé la necesidad de una cirugía, además de los procedimientos dermatológicos. 13. Sujetos que tienen antecedentes de abuso de drogas o alcohol clínicamente significativo. 14. Enfermedad concomitante que, en opinión del investigador, probablemente necesite tratamiento con glucocorticoides sistémicos durante el estudio (p. ej., asma de moderada a grave). 15. Síntomas actuales de enfermedad renal, hepática, hematológica, pulmonar, cardíaca, neurológica, oftalmológica o cerebral grave, progresiva o incontrolada. Condiciones médicas concomitantes que, en opinión del investigador, podrían colocar al sujeto en un riesgo inaceptable para participar en este estudio. 16. Sujetos con antecedentes de cáncer en los últimos 5 años (distinto de los cánceres de células cutáneas no melanoma curados mediante resección local). Los cánceres de células cutáneas no melanomas existentes deben eliminarse antes de la inscripción. Se permiten sujetos con carcinoma in situ o cáncer de cuello uterino localizado, tratados con intervención quirúrgica definitiva. 17. Sujetos en riesgo de tuberculosis (TB). Específicamente, sujetos con: a) Antecedentes de tuberculosis activa b) Prueba clínica, radiográfica o de laboratorio actual de TB activa c) TB latente que no se trató con éxito. Los sujetos con una prueba de detección de TB positiva indicativa de TB latente no serán elegibles para el estudio a menos que se haya descartado una infección de TB activa y se haya iniciado un curso de intervención

	apropiado para la TB latente al menos 2 semanas antes de la aleatorización, y sin indicios de TB activa en la radiografía de tórax durante la selección. 18. Sujetos que hayan presentado una infección bacteriana grave en los últimos 3 meses, a menos que se haya tratado y resuelto con antibióticos, o una infección bacteriana crónica (tal como pielonefritis crónica, osteomielitis y bronquiectasia). 19. Mujeres a las que se les ha realizado una prueba de detección de cáncer de mama sospechosa de malignidad y en las que no se puede descartar razonablemente la posibilidad de una malignidad tras evaluaciones clínicas, de laboratorio u otras evaluaciones diagnósticas adicionales. 20. Sujetos con cualquier infección activa (excluidas las infecciones fúngicas del lecho ungueal), incluidas, a mero título enunciativo, aquellas que exigen tratamiento antimicrobiano intravenoso (IV) 4 semanas, o tratamiento antimicrobiano oral 2 semanas antes de la aleatorización. También se excluyen los sujetos con indicios de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), hepatitis B o hepatitis C detectada durante la selección, aunque se permiten sujetos con hepatitis C tratada con éxito sin recurrencia durante ≥1 año. Se excluyen los sujetos con infección por COVID-19 activa documentada o sospechada

	dentro de las 4 semanas posteriores a la aleatorización o la prueba de PCR asintomática del SARS-CoV-2 dentro de las 2 semanas posteriores a la aleatorización. 21. Sujetos con reactivación del herpes zóster o citomegalovirus (CMV) que se resolvió menos de 2 meses antes de firmar el consentimiento informado. 22. Sujetos que hayan recibido alguna vacuna viva dentro de los 3 meses posteriores a la primera dosis anticipada del medicamento del estudio o que necesitarán una vacuna viva en cualquier momento durante el estudio. **Hallazgos de pruebas físicas y de laboratorio** 23. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva en heces o cultivo para patógenos entéricos. 24. Heces positivas para la toxina Clostridium difficile (*C. difficile)*. Los sujetos que son positivos pueden volver a someterse a la prueba después de completar un ciclo completo de tratamiento para infección por *C. difficile*. 25. Cualquiera de los siguientes valores de laboratorio: a) Hemoglobina (Hgb) <8,0 g/dL (80 g/L) b) Glóbulos blancos (WBC) <2500/mm^3 (2,5 x 10^9/L) c) Neutrófilos <1000/mm^3 (1 x 10^9/L) d) Plaquetas <100.000/mm^3 (100 x 10^9/L) e) Creatinina sérica >2 veces el límite superior de lo normal (ULN) f) Suero alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato de aminotransferasa (AST) >2 veces ULN g) Cualquier otro resultado de análisis de laboratorio que, en opinión del investigador, pueda poner al sujeto en un riesgo inaceptable por

	participar en este estudio. **Terapias y/o medicamentos prohibidos** 26. Fallido (sin respuesta, respuesta insuficiente, pérdida de respuesta y/o intolerancia) >3 clases (anti-TNF, antiintegrina, anti-IL12/23, inhibidor de JAK, modulador de S1PR) o >4 terapias biológicas individuales/terapias similares a las biológicas. 27. Cualquier producto biológico o similar al biológico comercializado en 2 semanas para tofacitinib, 8 semanas para agentes anti-TNF, 10 semanas para moduladores S1PR y 12 semanas para vedolizumab y ustekinumab antes de la aleatorización o si la concentración del fármaco por monitorización de dosis terapéutica es mayor que el límite inferior de detección. 28. Cualquier inmunomodulador biológico no cubierto en el criterio de exclusión 27, usado para UC u otras afecciones dentro de las 8 semanas o 5 vidas medias, de ambas la más prolongada, antes de la aleatorización o si la concentración del fármaco por monitorización por dosis terapéutica es mayor que el límite inferior de detección. 29. Rituximab en el año anterior a la aleatorización.

	30. Corticoides parenterales dentro de las 4 semanas o administración rectal de corticoide dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización. 31. Administración rectal de 5-ASA en las 2 semanas previas a la aleatorización. 32. Tacrolimus, metotrexato, ciclosporina, micofenolato de mofetilo (CellCept®), columnas de inmunoadsorción (tales como, las columnas de Prosorba), D Penicilamina, Leflunomida, Talidomida, preparaciones de aceite de pescado, probióticos, trasplante fecal, agentes inflamatorios no esteroideos (NSAID), aspirina >81 mg/día en las 2 semanas previas a la aleatorización. 33. Otro agente químico en investigación dentro de los 30 días u otro agente biológico en investigación dentro de las 8 semanas o 5 vidas medias (de ambas opciones, la más prolongada) de la aleatorización. 34. Exposición previa a A219. **Otros criterios de exclusión** 35. Los prisioneros o sujetos que son detenidos obligatoriamente (encarcelados involuntariamente) para el tratamiento de una enfermedad psiquiátrica o física (p. ej., una enfermedad infecciosa) no deben inscribirse en este estudio. 36. Incapacidad legal o mental, o incapacidad para comprender y cumplir con las demandas del estudio.

Métodos estadísticos:	Los métodos estadísticos se detallarán en el Plan de análisis estadístico. El SAP proporcionará detalles sobre el método de análisis y los análisis planificados específicos. Prometheus Biosciences y quienes esta designe lo prepararán y aprobarán antes del bloqueo de la base de datos del estudio y el desenmascaramiento de las asignaciones de tratamiento de los sujetos. Las poblaciones de análisis se definen de la siguiente manera: • Conjunto de análisis completo (FAS) de la cohorte 1: todos los sujetos asignados al azar y tratados en la cohorte 1 • FAS para CDx +: todos los sujetos CDx + que son aleatorizados y tratados tanto en la cohorte 1 como en la cohorte 2 • Conjunto de análisis de seguridad: todos los sujetos tratados Se realizarán los siguientes análisis: **Eficacia:** La evaluación de eficacia probará la diferencia entre los grupos A219 y placebo en FAS. El criterio de valoración principal se analizará y comparará entre los grupos de tratamiento A219 y placebo en FAS de la cohorte 1. El criterio de valoración principal, la proporción de sujetos que logran la remisión clínica, se probará entre los 2 grupos de tratamiento con un grado de significación unilateral de 0,025 usando CMH con factores de estratificación en la aleatorización. Si es significativo, el primer criterio de valoración secundario de la proporción de sujetos que logran una mejoría endoscópica se probará entre los 2 grupos de tratamiento con un grado de significación unilateral de

	0,025. Si es significativo, los puntos de valoración secundarios 2.º, 3.º, 4.º y 5.º se probarán secuencialmente, cada uno con un grado de significación unilateral de 0,025. Las pruebas de significación estadística se detendrán cuando el primer criterio de valoración no sea estadísticamente significativo en el grado de 0,025 y todos los valores p restantes serán nominales. La diferencia de tratamiento para los criterios de valoración primarios y secundarios para la cohorte 1 se calculará junto con el CI del 95% para todos los sujetos en FAS. Los criterios de valoración secundarios en sujetos CDx + se resumirán y compararán entre los grupos A219 y placebo en FAS para CDx +, mientras que la diferencia de tratamiento se calculará con un CI del 95%. El análisis de eficacia adicional se detallará en SAP. **Análisis de eficacia provisional:** Se llevará a cabo un análisis intermedio cuando aproximadamente el 80% de los sujetos (aproximadamente 96 sujetos) en la cohorte 1 hayan alcanzado la semana 12 o hayan terminado anticipadamente del estudio. El DMC revisará los datos de seguridad y eficacia no enmascarados y recomendará la expansión a la cohorte 2. Las reglas de decisión para iniciar la cohorte 2 se determinan según los límites de futilidad del diseño secuencial de grupo de un tamaño de muestra de 40 por brazo con un análisis intermedio en la fracción de información del 45%. Debido a que los límites exactos se calcularán utilizando el número real de sujetos con CDx + incluidos en el análisis intermedio, las reglas de decisión final, junto con el análisis de sensibilidad, se especificarán en el SAP de DMC, antes del análisis intermedio.

	Eventos adversos: Los AE se codificarán utilizando la versión más reciente del Diccionario médico para actividades reglamentarias (MedDRA□). Se proporcionará una lista de datos de AE por sujeto, incluido el término literal, el término preferido (PT), el sistema de clasificación de órganos (SOC), el tratamiento, la gravedad, los criterios de gravedad, la relación con el fármaco y las medidas tomadas. El número de sujetos que experimentan eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) y el número de TEAE se resumirán por tratamiento utilizando recuentos de frecuencia para el conjunto de análisis de seguridad. Los antecedentes clínicos, la radiografía de tórax, el electrocardiograma (ECG) y el examen físico se enumerarán por sujeto. Los cambios en los ECG y los exámenes físicos se describirán en el texto del informe final. **Medicamentos concomitantes:** Los medicamentos concomitantes se codificarán utilizando el diccionario de medicamentos más actualizado de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y se enumerarán por tratamiento. **Farmacocinética:** Resumen de estadísticas de concentraciones de A219 y anticuerpos antifármacos (ADA) por visita y por CDx + y CDx-.

Ejemplo 23: Estudio de fase IIa, abierto, multicéntrico, para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de A219 en sujetos con enfermedad de Crohn activa moderada a grave.

Para validar la eficacia del tratamiento con el anticuerpo anti-TL1A A219 en la enfermedad de Crohn (CD), se lleva a cabo un ensayo clínico de fase II. El ensayo clínico incluye un periodo de inducción, como se muestra en la Figura 19 y un periodo de extensión (mantenimiento) abierto, que también se muestra en la Figura 19. El diseño detallado del protocolo del ensayo clínico se muestra en la sinopsis del protocolo de la Tabla 29 a continuación. La divulgación establece que la eliminación de TL1A soluble libre (sTL1A) del intestino se traducirá en eficacia. Por lo tanto, se utilizó un modelo PK según la fisiología (como se describe en el Ejemplo 20) para predecir el impacto de varias pautas posológicas de A219 en la cantidad de sTL1A en estados normales y de enfermedad tanto en el compartimento central (suero) como en el intestino. El modelo predice que el esquema posológico propuesto llevará a cantidades de sTL1A inferiores a las de los voluntarios sanos si la cantidad de sobreproducción de sTL1A en el colon asciende a 60 pliegues. Tras la inducción de 12 semanas, los sujetos que respondan continuarán en la extensión de etiqueta abierta aleatorizada a 2 esquemas de mantenimiento. El esquema de mantenimiento de 250 mg Q4W se selecciona para mantener la cantidad de sTL1A por debajo del de los voluntarios sanos si la producción de sTL1A en el colon es de hasta 20× y el esquema de 100 mg Q4W se selecciona para mantener la cantidad de sTL1A por debajo de aquella de los voluntarios sanos si la producción de sTL1A en el colon es de hasta 10×.

Tabla 29. SINOPSIS DEL PROTOCOLO

TÍTULO:	Estudio de fase IIa, abierto, multicéntrico, para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de A219 en sujetos con enfermedad de Crohn activa moderada a grave.
FASE DEL PROYECTO:	Fase IIa

OBJETIVO:	**Primarios:** • Evaluar la seguridad y tolerabilidad de A219 después de 12 semanas de tratamiento de inducción. • Evaluar la proporción de sujetos con mejoría endoscópica (disminución en el puntaje simple de endoscopía para la enfermedad de Crohn [SES-CD] ≥50% con respecto al valor inicial) en la semana 12. **Secundarios:** • Evaluar la proporción de sujetos que lograron la remisión clínica (índice de actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI] <150) en la semana 12. • Evaluar la proporción de sujetos con mejoría endoscópica y clínica (disminución en SES-CD ≥50% Y reducción en CDAI ≥100 puntos con respecto al valor inicial) en la semana 12. • Evaluar la proporción de sujetos con mejoría clínica y en biomarcadores (disminución en la proteína C-reactiva de alta sensibilidad [hsCRP] o calprotectina fecal ≥50% con respecto al valor inicial, entre sujetos con al menos un biomarcador elevado al inicio del estudio, Y reducción en CDAI ≥100 puntos con respecto al valor inicial) en la semana 12. • Evaluar la proporción de sujetos con normalización de la proteína C-reactiva (hsCRP < límite superior de la normalidad [ULN]) entre los sujetos con concentraciones elevadas al inicio del estudio, en la semana 12. • Evaluar la proporción de sujetos con normalización de la calprotectina fecal (calprotectina fecal < ULN) entre los sujetos con concentraciones elevadas al inicio del estudio, en la semana 12.

	• Evaluar la proporción de sujetos con mejoría clínica (reducción en CDAI ≥100 puntos con respecto al valor inicial) en la semana 12. • Evaluar la proporción de sujetos con remisión de los resultados percibidos por el paciente de dos componentes (PRO-2) (puntaje del dolor abdominal diario promedio ≤1 punto y frecuencia de deposiciones diarias promedio ≤3 puntos, con dolor abdominal y frecuencia de deposiciones no peor que el valor inicial en la semana 12). • Evaluar el cambio en el puntaje SES-CD desde el inicio del estudio hasta la semana 12. • Evaluar la farmacocinética (PK) de A219. • Evaluar la inmunogenia de A219.

	Experimentación: • Evaluar el cambio en CDAI y los puntajes de los componentes con el paso del tiempo. • Evaluar los efectos de A219 sobre los marcadores farmacodinámicos (PD) tisulares y séricos, incluidas las concentraciones de la citocina 1A del tipo factor de necrosis tumoral (TL1A), el índice de cicatrización endoscópica (EHI), la calprotectina fecal y la hsCRP en todos los sujetos, con el paso del tiempo. • Evaluar el cambio en SES-CD en la semana 50 con respecto al valor inicial. • Caracterizar el cambio en el puntaje del índice de actividad de la enfermedad perianal (PDAI) desde el inicio del estudio hasta la semana 12, la semana 28 y la semana 50. • Caracterizar el efecto de A219 para la mejoría y la remisión de la fístula perianal y/o enterocutánea durante el periodo de inducción (IP) y la extensión abierta (OLE). • Evaluar todos los criterios de valoración secundarios en la semana 50. • Evaluar el cambio en el puntaje de actividad histológica global (GHAS) y índice histopatológico de Robarts (RHI) desde el inicio del estudio hasta la semana 12 y la semana 50 • Evaluar la proporción de sujetos con respuesta histológica y remisión histológica en la semana 12 y la semana 50. • Evaluar el cambio en PRO-2 con el paso del tiempo. • Evaluar el cambio en las manifestaciones extraintestinales con el paso del tiempo.

DISEÑO DEL ESTUDIO:	Este es un estudio de prueba de concepto abierto y multicéntrico diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar de A219 después de 12 semanas de tratamiento de inducción en sujetos con enfermedad de Crohn (CD). Este estudio se llevará a cabo bajo el auspicio de un Comité de monitoreo de datos (DMC) y comenzará luego de la demostración de un perfil toxicológico aceptable de A219 con una dosis de ≥500 mg en el estudio de dosis múltiples ascendentes en voluntarios sanos normales (estudio PR200-101). El estudio tiene 4 periodos (periodo de selección, IP, OLE y periodo de seguimiento [FU]). Después del periodo de selección, aproximadamente 50 sujetos elegibles con CD activa de moderada a grave ingresarán al IP para recibir 1000 mg de A219 en la semana 0/día 1, seguido de 500 mg en las semanas 2, 6 y 10 por medio de administración intravenosa (IV). Los sujetos que abandonen el estudio tendrán un periodo de seguimiento de 12 semanas después de la última dosis. La respuesta en la semana 12 se definirá como la reducción de ≥100 puntos del CDAI con respecto al valor inicial. Los sujetos que no respondan al tratamiento en la semana 12 deberán abandonar el estudio. Los sujetos que completen el IP de 12 semanas y hayan respondido tendrán la opción de ingresar a OLE. Los sujetos continuarán en OLE hasta que evolucionen,

	que sean retirados del estudio, hasta conclusión del estudio o hasta la semana 50. Durante OLE, a partir de la visita de la semana 14: • Los sujetos que hayan logrado una remisión profunda (definida como remisión clínica con CDAI <150, remisión endoscópica con SES-CD ≤4 con ninguno de los segmentos con un puntaje mayor que 1, y RHI <3) continuarán en el estudio y se les retirará la terapia. o Ante la recidiva de la enfermedad (definida como CDAI ≥220 y cualquiera entre hsCRP ≥5 mg/L y/o calprotectina fecal ≥250 µg/g), los sujetos pueden recibir otro ciclo de tratamiento de inducción (1000 mg IV seguido de 500 mg IV 2, 6 y 10 semanas después de la primera infusión) seguido de tratamiento de mantenimiento de 250 mg IV cada 4 semanas (Q4W) durante un total de 50 semanas. • Otros sujetos serán realeatorizados a 250 mg IV Q4W o 100 mg IV Q4W hasta la semana 50. El patrocinador puede modificar el estudio para extender el periodo OLE más allá de las 50 semanas según los datos de seguridad emergentes.
TAMAÑO DE LA MUESTRA:	Se ha planificado incorporar aproximadamente 50 sujetos en el estudio. El tamaño de la muestra habilitará una potencia estadística del 80%, con un nivel de significación unilateral de 0,025, para contrastar la hipótesis de nulidad de un índice de mejoría endoscópica del 12%, suponiendo que el índice de mejoría endoscópica del A219 es del 27%.
TIPO DE SUJETO:	Sujetos masculinos o femeninos ≥18 años con CD activa de moderada a grave.
FORMULACIONES:	A219 se suministrará en viales de 10 mL, cada uno contiene 500 mg

	de A219 (solución de 60 mg/mL) para administración IV después de la reconstitución.
DOSIS:	Periodo de inducción: todos los sujetos recibirán A219 1000 mg en semana 0/día 1, seguido de 500 mg IV en las semanas 2, 6 y 10. Los sujetos que no respondan al tratamiento en la semana 12 deberán abandonar el estudio. Los sujetos que respondan al tratamiento al final de la semana 12 tendrán la opción de ingresar a la OLE, donde a los sujetos con remisión profunda se les retirará el tratamiento y a los sujetos sin remisión profunda se los aleatorizará para que reciban uno de los siguientes esquemas de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, la retirada del estudio, la conclusión del estudio o la semana 50: • A219 250 mg IV en la semana 14 y luego Q4W • A219 100 mg IV en la semana 14 y luego Q4W Los sujetos que no hayan respondido hacia el final de la semana 12 deberán abandonar el estudio. Todos los sujetos que presenten una recaída de la enfermedad (definida como CDAI ≥220 y cualquiera entre hsCRP ≥5 mg/L y/o calprotectina fecal ≥250 µg/g) después de retirado el tratamiento recibirán otro ciclo de tratamiento de inducción (1000 mg IV seguidos de 500 mg IV 2, 6 y 10 semanas después de la primera infusión) seguido de tratamiento de mantenimiento de 250 mg IV Q4W por un total de 50 semanas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	El fármaco del estudio se reconstituirá en 250 mL de solución salina normal (NS) al 0,9% y se administrará IV durante 30 minutos.

CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO:	**Criterios de valoración principales:** • Seguridad y tolerabilidad: la proporción de sujetos que informan eventos adversos (AE), eventos adversos graves (SAE), AE que den lugar al cese de la participación del sujeto en el estudio, y valores de laboratorio marcadamente anómalos. • La proporción de sujetos con mejoría endoscópica, según se define por una disminución en SES-CD ≥50% con respecto al valor inicial en la semana 12. **Criterios de valoración secundarios:** • La proporción de sujetos en remisión clínica (CDAI <150) en la semana 12. • La proporción de sujetos con mejoría endoscópica y clínica, según se define por una disminución en SES-CD ≥50% Y reducción en CDAI ≥100 puntos con respecto al valor inicial en la semana 12. • La proporción de sujetos con mejoría clínica y en biomarcadores (disminución en hsCRP O calprotectina fecal ≥50% con respecto al valor inicial, entre sujetos con al menos un biomarcador elevado al inicio del estudio, Y reducción en CDAI ≥100 puntos con respecto al valor inicial) en la semana 12. • La proporción de sujetos con normalización de hsCRP (según se define por hsCRP < ULN) entre los sujetos con concentraciones elevadas al inicio del estudio, en la semana 12. • La proporción de sujetos con normalización de la calprotectina fecal (según se define por calprotectina fecal < ULN) entre los sujetos con concentraciones elevadas al inicio del estudio, en la semana 12.

	• La proporción de sujetos en respuesta clínica, según se define por reducción en CDAI ≥100 puntos con respecto al valor inicial, en la semana 12. • La proporción de sujetos con remisión de PRO-2 (definida como puntaje del dolor abdominal diario promedio ≤1 punto y frecuencia de deposiciones diarias promedio ≤3 puntos, con dolor abdominal y frecuencia de deposiciones no peor que el valor inicial) en la semana 12. • Cambio en el puntaje SES-CD en la semana 12 con respecto al valor inicial. • Resúmenes descriptivos de PK e inmunogenia de A219. • Proporción de sujetos que presentan anticuerpos antifármaco (ADA) y anticuerpos neutralizantes (Nab). **Criterios de valoración exploratorios:** • Cambio en CDAI y los componentes con el paso del tiempo con respecto al valor inicial. • Cambio en los marcadores de PD, incluidas las concentraciones de TL1A, EHI, la calprotectina fecal y hsCRP, con el paso del tiempo.

	• Cambio en el puntaje SES-CD con respecto al valor inicial en la semana 50. • Cambio en PDAI desde el inicio del estudio con el paso del tiempo. • Proporción de sujetos con mejoría o remisión de la fístula perianal y/o enterocutánea en la semana 12 y la semana 50. • Cambio en GHAS y RHI desde el inicio del estudio hasta la semana 12 y la semana 50. • La proporción de sujetos con puntaje histológico de GHAS ≤4 en la semana 12 y la semana 50. • La proporción de sujetos con puntaje histológico de Robarts ≤5 en la semana 12 y la semana 50. • La proporción de sujetos con remisión histológica de GHAS, definida como cero neutrófilos en el epitelio o un subpuntaje de 0, en la semana 12 y la semana 50. • La proporción de sujetos con remisión histológica de Robarts (≤3) en la semana 12 y la semana 50. • Tiempo transcurrido hasta la recidiva entre sujetos con remisión profunda en la semana 12. • Proporción de sujetos con recidiva entre los sujetos que alcanzaron la remisión profunda en la semana 12. • Cambio en PRO-2 con el paso del tiempo. • La proporción de sujetos con manifestación extraintestinal hasta la semana 50.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	Los sujetos deben cumplir con los siguientes criterios para ser incluidos en el estudio: 1. Hombre o mujer ≥18 años. 2. Los sujetos deben haber tenido un diagnóstico documentado de CD (endoscopia + histología) para ser elegibles para participar en el estudio. Para los sujetos sin confirmación documentada del diagnóstico de CD o si el diagnóstico previo no se considera concluyente, el diagnóstico de CD debe confirmarse en el punto temporal de la colonoscopia de detección. 3. CD activa moderada o grave según se define por un CDAI ≥220 y ≤450. 4. Puntaje SES-CD (según una lectura central) ≥6 si hay enfermedad ileocolónica o colónica, o ≥4 si solo hay enfermedad ileal aislada. 5. Los sujetos deben satisfacer al menos uno de los siguientes criterios: a) En el pasado, haber tenido una respuesta inadecuada a uno o más de los siguientes tratamientos: • Prednisona oral ≥40 mg/día (o equivalente) o budesonida ≥9 mg/día o equivalente o beclometasona ≥5 mg/día durante al menos 2 semanas.

	• Dependencia de corticoide según se define por el fracaso en disminuir progresivamente con éxito a <10 mg/día de prednisona o equivalente (es decir, haber tenido una reagudización de la enfermedad) dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento, o si se produce una recidiva dentro de los 3 meses posteriores a la suspensión de los corticoides. • Inmunosupresores (azatioprina ≥2 mg/kg/día o 6-mercaptopurina ≥1,0 mg/kg/día [o documentación de una concentración terapéutica de nucleótido de 6-tioguanina] o metotrexato ≥15 mg/semana) durante al menos 8 semanas. • Agente anti-TNF aprobado en una dosis recomendada aprobada durante al menos 8 semanas • Un agente antiintegrina (p. ej., vedolizumab) aprobado en una dosis recomendada aprobada durante al menos 8 semanas. • Un anti-IL-12/23 aprobado (p. ej., ustekinumab) en una dosis recomendada aprobada durante al menos 8 semanas. **O** b) Haber sido intolerante a uno o más de los tratamientos mencionados anteriormente (p. ej., incapaz de alcanzar las dosis o la duración del tratamiento debido a efectos secundarios que limitan la dosis [p. ej., leucopenia, psicosis, diabetes no controlada, enzimas hepáticas elevadas]). **O** c) Recibir en la actualidad uno o más de los siguientes tratamientos: • Prednisona oral □20 mg/día (o equivalente) o budesonida ≥3 mg/día durante al menos 4 semanas. • Inmunosupresores [azatioprina ≥2 mg/kg/día o

	6-mercaptopurina □1,0 mg/kg/día (o documentación de una concentración terapéutica de nucleótido de 6-tioguanina)] durante al menos 8 semanas. Notas sobre sujetos que hayan recibido tratamientos biológicos aprobados con anterioridad (p. ej., anti-TNF, antiintegrina y/o anti-IL-12/23): • El estudio incluirá un máximo de 70% de sujetos que hayan tenido experiencia previa en tratamientos biológicos aprobados. Al alcanzar el número máximo permitido de sujetos con experiencia biológica (70%), los sujetos que hayan tenido experiencia biológica previa ya no podrán ingresar al estudio. • Los sujetos no puede haber fracasado (sin respuesta, respuesta insuficiente, pérdida de respuesta y/o intolerancia) >4 tratamientos biológicos aprobados, ya sea que tengan el mismo mecanismo de acción o un mecanismo de acción diferente. • A los efectos de estos criterios de inclusión, no se considera a los sujetos que ya hayan participado solo en ensayos clínicos (es decir, que no recibieron tratamiento disponible en forma comercial posterior a la aprobación) como sujetos que han recibido tratamiento aprobado. 6. En el caso de las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (WOCBP) involucradas en cualquier relación sexual que podría dar lugar a un embarazo,

	deben haber usado dos métodos anticonceptivos de elevada eficacia durante al menos 4 semanas antes del día 1 y aceptan seguir usando dos métodos anticonceptivos de elevada eficacia hasta al menos 12 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio. 7. Los sujetos masculinos deben usar, con su pareja femenina en edad fértil, dos métodos anticonceptivos de elevada eficacia y abstenerse de la donación de esperma desde la selección hasta 12 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio. 8. Los sujetos deben satisfacer los requisitos de estabilización de fármacos, según corresponda: a) El tratamiento con corticoides orales debe ser equivalente a ≤20 mg de prednisona o ≤9 mg de budesonida o beclometasona ≤5 mg al día en una dosis estable durante al menos 2 semanas antes del día 1. b) Los aminosalicilatos orales deben estar en una dosis estable durante al menos 2 semanas antes del día 1. c) La azatioprina, la 6-mercaptopurina y el metotrexato deben estar en una dosis estable durante al menos 4 semanas antes del día 1. 9. Ser capaz de proporcionar consentimiento informado por escrito y comprender y cumplir con las demandas del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	Los sujetos con las siguientes características serán excluidos del estudio: Estado sexual y reproductivo 1. WOCBP y hombres con parejas femeninas en edad fértil que no desean o no pueden usar dos métodos anticonceptivos de elevada eficacia para evitar el embarazo durante todo el periodo del estudio y hasta 12 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio. 2. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. 3. Mujeres con una prueba de embarazo positiva al momento de la inscripción o antes del día 1. **Excepciones de enfermedades objetivo** 4. Diagnóstico de colitis ulcerosa o colitis indeterminada. 5. CD aislada al estómago, duodeno, yeyuno o la región perianal, sin afectación colónica y/o ileal. 6. Sospecha o diagnóstico de absceso perianal o intraabdominal al momento de la selección. 7. Estrechez o estenosis sintomáticas conocidas que no se pueden atravesar en endoscopia (incluido un colonoscopio pediátrico). 8. Estoma o necesidad de colostomía o ileostomía actuales. 9. Resección previa del intestino delgado con un tramo de resección combinado de >100 cm o una colectomía previa de >2 segmentos. 10. En la actualidad, en nutrición parenteral total. 11. Resección quirúrgica del intestino dentro de los 3 meses previos a la selección.

	12. Colangitis esclerosante primaria concomitante (PSC). **Antecedentes clínicos y enfermedades concurrentes** 13. Indicios pasados o actuales de displasia colónica definida de bajo o alto grado que no se ha eliminado por completo. 14. Sujetos para los que se ha programado una cirugía o para los que se prevé la necesidad de una cirugía, además de los procedimientos dermatológicos. 15. Sujetos que tienen antecedentes de abuso de drogas o alcohol clínicamente significativo. 16. Enfermedad concomitante que, en opinión del investigador, probablemente necesite tratamiento con glucocorticoides sistémicos durante el estudio (p. ej., asma de moderada a grave). 17. Síntomas actuales de enfermedad renal, hepática, hematológica, pulmonar, cardíaca, neurológica, oftalmológica o cerebral grave, progresiva o incontrolada. Condiciones médicas concomitantes que, en opinión del investigador, podrían colocar al sujeto en un riesgo inaceptable para participar en este estudio. 18. Sujetos con antecedentes de cáncer en los últimos 5 años (distinto de los cánceres de células cutáneas no melanoma curados mediante resección local). Los cánceres de células cutáneas no melanomas existentes deben eliminarse antes de la inscripción. Se permiten sujetos con carcinoma in situ o cáncer de cuello uterino localizado, tratados con intervención quirúrgica definitiva. 19. Sujetos en riesgo de tuberculosis (TB). Específicamente, sujetos con: a) Antecedentes de tuberculosis activa b) Indicios clínicos, radiográficos o de laboratorio actuales de

	TB activa c) TB latente que no se trató con éxito. Los sujetos con una prueba de detección de TB positiva indicativa de TB latente no serán elegibles para el estudio a menos que se haya descartado una infección de TB activa y se haya iniciado un tratamiento de intervención apropiado para la TB latente al menos 2 semanas antes del día 1, y que no haya indicios de TB activa en la radiografía de tórax durante la selección. 20. Sujetos que hayan presentado una infección bacteriana grave en los últimos 3 meses, a menos que se la haya tratado y resuelto con antibióticos, o una infección bacteriana crónica (tal como pielonefritis, osteomielitis y bronquiectasia crónicas). 21. Mujeres a las que se les ha realizado una prueba de detección de cáncer de mama sospechosa de neoplasia maligna y en las que no se puede descartar razonablemente la posibilidad de una neoplasia maligna tras evaluaciones clínicas, de laboratorio u otras evaluaciones diagnósticas adicionales. 22. Sujetos con cualquier infección activa (excluidas las infecciones fúngicas del lecho ungueal), incluidas, a mero título enunciativo, aquellas que requieren tratamiento antimicrobiano intravenoso (IV) 4 semanas, o tratamiento antimicrobiano oral 2 semanas antes de la aleatorización. También se excluyen los sujetos con indicios de infección por el virus de inmunodeficiencia humana

	(HIV), hepatitis B o hepatitis C detectada durante la selección, aunque se permiten sujetos con hepatitis C tratada con éxito y sin recurrencia durante ≥1 año. Se excluyen los sujetos con infección por COVID-19 activa documentada o sospechada dentro de las 4 semanas posteriores a la aleatorización o la prueba de PCR asintomática del SARS-CoV-2 dentro de las 2 semanas posteriores a la aleatorización. 23. Sujetos con reactivación del herpes zóster o citomegalovirus (CMV) que se resolvió menos de 2 meses antes de firmar el consentimiento informado. 24. Sujetos que hayan recibido alguna vacuna viva dentro de los 3 meses posteriores a la primera dosis anticipada del medicamento del estudio o que necesitarán una vacuna viva en cualquier momento durante el estudio. **Hallazgos de pruebas físicas y de laboratorio** 25. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva en heces **o** cultivo positivo para patógenos intestinales. 26. Toxina *Clostridium difficile* (*C. difficile*) positiva en heces. Los sujetos que dan positivo pueden volver a someterse a la prueba después de completar un ciclo completo de tratamiento para infección por *C. difficile*. 27. Cualquiera de los siguientes valores de laboratorio: a) Hemoglobina (Hgb) <8,0 g/dL (80 g/L) b) Glóbulos blancos (WBC) <2500/mm^3 (2,5 x 10^9/L) c) Neutrófilos <1000/mm^3 (1 x 10^9/L) d) Plaquetas <100.000/mm^3 (100 x 10^9/L) d) Creatinina sérica >2 veces ULN

	e) Suero alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato de aminotransferasa (AST) >2 veces ULN f) Cualquier otro resultado de análisis de laboratorio que, en opinión del investigador, pueda poner al sujeto en un riesgo inaceptable haciéndolo participar en este estudio. **Terapias y/o medicamentos prohibidos** 28. Fracaso (sin respuesta, respuesta insuficiente, pérdida de respuesta y/o intolerancia) en >4 tratamientos biológicos aprobados (anti-TNF, antiintegrina, anti-IL12/23), ya sea que tengan el mismo mecanismo de acción o un mecanismo de acción diferente. 29. Cualquier producto biológico comercializado en 8 semanas para agentes anti-TNF y 12 semanas para agentes antiintegrina (p. ej., vedolizumab) y ustekinumab antes del día 1 **o** si la concentración del fármaco por monitoreo de dosis terapéutica es mayor que el límite inferior de detección. 30. Cualquier inmunomodulador biológico usado para CD u otras afecciones dentro de las 8 semanas o 5 semividas, lo que sea más prolongado, antes del día 1 **o** si la concentración del fármaco por monitoreo por dosis terapéutica es mayor que el límite inferior de detección.

	31. Rituximab en el año anterior al día 1. 32. Corticoides parenterales dentro de las 4 semanas o administración rectal de corticoide dentro de las 2 semanas previas al día 1. 33. Administración rectal de 5-ASA en las 2 semanas previas al día 1. 34. Tacrolimús, ciclosporina, micofenolato de mofetilo (CellCept®), columnas de inmunoadsorción (tales como las columnas de Prosorba), penicilamina D, leflunomida, talidomida, uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y aspirina >81 mg/día en las 2 semanas previas al día 1. 35. Otro agente químico en investigación dentro de los 30 días u otro agente biológico en investigación dentro de las 8 semanas o 5 semividas (lo que sea más prolongado) del ingreso al IP. 36. Exposición previa a A219. **Otros criterios de exclusión** 37. Los prisioneros o sujetos que están detenidos obligatoriamente (encarcelados involuntariamente) para el tratamiento de una enfermedad psiquiátrica o física (p. ej., una enfermedad infecciosa). 38. Incapacidad legal o mental, o incapacidad para comprender y cumplir con las demandas del estudio.

Métodos estadísticos:	Los métodos estadísticos se detallarán en el Plan de análisis estadístico (SAP). El SAP proporcionará detalles sobre métodos de análisis y los análisis planificados específicos. Prometheus Biosciences y quienes esta designe lo prepararán y aprobarán antes del cierre de la base de datos del estudio. Las poblaciones de análisis se definen de la siguiente manera: • Población de análisis completa (FAS): todos los sujetos tratados con puntaje SES-CD inicial. • Conjunto de análisis de seguridad: todos los sujetos tratados Se realizarán los siguientes análisis: **Eficacia:** El criterio de valoración principal de la eficacia, la mejoría endoscópica en la semana 12, se utilizará para evaluar la eficacia de A219. La proporción de sujetos en FAS con mejoría endoscópica se contrastará con la hipótesis de nulidad de un índice de mejoría endoscópica del 12%, con un nivel de significación unilateral de 0,025. Si reviste importancia, el 1er criterio de valoración secundario, la proporción de sujetos que alcanzan la remisión clínica, se contrastará con la hipótesis de nulidad del índice de remisión clínica de 16%, con un nivel de significación unilateral de 0,025%. Las estimaciones puntuales para los criterios de valoración primario y secundario se calcularán con un intervalo de confianza de 90% para el FAS y un estado de prueba diagnóstica acompañante (CDx) (CDx + o CDx -).

	Eventos adversos: Los AE se codificarán utilizando la versión más reciente del Diccionario médico para actividades reglamentarias (MedDRA®). Se proporcionará una lista de datos de AE por sujeto, incluido el término literal, el término preferido (PT), el sistema de clasificación de órganos (SOC), el tratamiento, la gravedad, los criterios de gravedad, la relación con el fármaco y las medidas tomadas. El número de sujetos que presenten eventos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAE) y el número de TEAE se resumirán por tratamiento utilizando recuentos de frecuencia para la población de análisis de seguridad. Los antecedentes clínicos, la radiografía de tórax, el electrocardiograma (ECG) y el examen físico se enumerarán por sujeto. Los cambios en los ECG y los exámenes físicos se describirán en el texto del informe final. **Medicamentos concomitantes:** Los medicamentos concomitantes se codificarán utilizando el diccionario de medicamentos más actualizado de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y se enumerarán por tratamiento. **Farmacocinética:** Resumen de estadísticas de concentraciones de A219 y ADA por visita.

Ejemplo 24: Estudio de verificación de la formulación.

Las formulaciones ilustrativas que se indican en el presente documento fueron sometidas a estudios de estabilidad a largo plazo (hasta seis meses). Este Ejemplo resume los resultados

de tales estudios de estabilidad durante el almacenamiento.

Los materiales utilizados en este estudio incluyen A219 en diversas concentraciones según se indica.

MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

Análisis UV. Se determinaron la absorbancia de la muestra y la concentración de la muestra mediante un instrumento de medición estándar de absorbancia UV, utilizando un coeficiente de extinción de 1,41 mL · mg-1 · cm-1 y corrigiendo la dispersión de fondo.

Análisis de pH. Antes de comenzar el análisis, se calibró la sonda de pH con tres patrones de pH adquiridos a Fisher. El pH de la formulación se determinará insertando la sonda de pH en la muestra y esperando hasta que el valor medido se estabilice, lo que puede llevar de 1 a 2 minutos.

Análisis osmótico. El análisis osmótico se efectuó utilizando un [equipo] Osmo 1 de Advanced Instruments. Al comienzo del análisis, se analizó un patrón de referencia a 290 mOsm para garantizar el funcionamiento adecuado del instrumento. Una vez aprobado el patrón de referencia, se analizaron las muestras. Se retiraron 20 µL de material de muestra y se lo analizó con el [equipo] Osmo 1.

Viscosidad. Las viscosidades de las muestras se determinaron utilizando un [equipo] m-Vroc de Rheosense (San Ramon, CA, EE. UU.). La viscosidad dinámica de la muestra se calculó haciendo pasar las muestras por tres sensores de presión diferentes. Luego, se usó la regresión lineal de la caída de presión de los tres sensores para calcular la viscosidad dinámica de las muestras. El instrumento se calibró y la viscosidad dinámica de las muestras se determinó según las instrucciones del fabricante y las normas de la industria. Los parámetros del análisis para las concentraciones de muestra entre 60 mg/mL y aprox. 230 mg/mL se enumeran en la Tabla 30:

Tabla 30. Parámetros de viscosidad para evaluar muestras de proteínas

Concentración de A219 (mg/mL)	Velocidad de cizallamiento, 1/s	Tiempo de medición, s	Tiempo de espera, s

60	1000	1,9	3
150	1000	1,9	3
175	1000	1,9	3
200	1000	1,9	3

Cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) Se usó el método SEC para determinar la estabilidad de las muestras de proteínas.

Cromatografía por intercambio catiónico (CEX) El CEX también se usó para determinar la estabilidad de las muestras de proteínas.

Obtención de imágenes de flujo (FlowCam). Las determinaciones de recuento de partículas en las muestras se hicieron utilizando un sistema de obtención de imágenes de flujo FlowCAM modelo VS-1 (SN 551) con una cámara Sony SX90 y una bomba C70 con una jeringa de 1 mL (Fluid Imaging Technologies). La calificación del sistema consistió en la obtención de recuentos aceptables de microesferas utilizando una norma de recuento certificada por NIST (PharmTrol, Thermo, n.° de catálogo CS3800-15 o similar) junto con blancos de procedimiento aceptables (agua). Los criterios de aceptación utilizados para la norma de recuento fueron 3800 ± 15% y no más de 1 recuento/mL mayor o igual a 10 □m para el blanco de agua. Las muestras se evaluaron visualmente durante la serie de muestra y, en caso necesario, se hicieron ajustes para optimizar los resultados de cada serie. Se registró un gráfico de flujo x-y para cada serie de muestra.

Diseño del estudio El estudio de verificación examinó las formulaciones con concentraciones de A219 entre 60 mg/mL y 200 mg/mL como se muestra en la **Tabla 31 (**formulaciones 1 a 9 como Formulaciones 1 a 9 en la tabla o F01 a F08 en este Ejemplo**)**. El plan del estudio de estabilidad en el almacenamiento se muestra en la **Tabla 32**.

Tabla 31. Formulaciones analizadas en este estudio

Form.	Concentración de A219 (mg/mL)	pH	Acetato (mM)	Sacarosa (mM)	Lys-HCL (mM)	NaCl (mM)	PS 20 (%)
1	60	pH 6,5, PO4 20 mM, sacarosa al 5%, glicina 20 mM					0,01

2	60	5,3	20	240	25	0	0,02
3	150	5,3	20	240	25	0	0,02
4	175	5,3	20	240	25	0	0,02
5	200	5,3	20	240	25	0	0,02
6	150	5,3	20	220	0	40	0,02
7	175	5,3	20	220	0	40	0,02
8	200	5,3	20	220	0	40	0,02

Tabla 32. Diseño del estudio

Temp. °C	T0	1 mes (1M)	2 mes (2M)	3 mes (3M)	6 mes (6M)
5	X	X	X	X	X
25	X	X	X	X	

Notas para la Tabla 32: Punto temporal inicial (T0): pH, osmolalidad, viscosidad; al final de cada condición de almacenamiento: inspección visual, SEC y CEX y otros según se describe en el presente Ejemplo.

En cada punto temporal (1M, 2M, 3M, 6M): inspección visual, SEC y CEX y otros según se describe en el presente Ejemplo.

RESULTADOS

Las muestras de control (T0) enumeradas en la **Tabla 31** fueron caracterizadas por inspección visual, osmolalidad (osmo), pH, concentración de proteína, viscosidad, SEC, CEX y FlowCam. Los puntos [temporales] restantes fueron analizados por SEC y CEX, salvo el último punto temporal de cada temperatura en la **Tabla 32**, que fue caracterizado por las mismas determinaciones en T0.

Caracterización visual

El material a granel utilizado para estos tres estudios tenía un ligero tinte amarillo, pero por lo demás era transparente y no se observaron partículas visibles. Las formulaciones en T0 se inspeccionaron visualmente y eran transparentes, sin que se observaran partículas visibles.

A 60 mg/mL, las formulaciones 1 y 2 tenían un tinte ligeramente amarillo, el que se volvió más intenso a medida que la concentración aumentaba de 60 mg/mL a 200 mg/mL. Se puede encontrar un resumen de las observaciones visuales en la **Tabla 33**. A lo largo del estudio, no se observaron partículas visibles y las muestras se mantuvieron transparentes en todas las condiciones.

Tabla 33. Caracterización visual de las muestras de estabilidad

Form.	Visual (T0)	Visual (1M5)	Visual (1M25)	Visual (2M25)	Visual (3M5)	Visual (3M25)	Visual (6M5)
1	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC
2	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC
3	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC
4	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC
5	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC
6	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC
7	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC
8	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC	C, NP, NC

C: transparente; NP: sin partículas; NC: sin color

Osmolalidad

Se determinó la presión osmótica para las muestras de estabilidad a T0, 3 y 6 meses (**Tabla**

34). Además, se calculó la osmolalidad teórica para todas las formulaciones, a excepción de la formulación 1. La presión osmótica de las muestras varió de 223 mOsmol/kgH_2O a 487 mOsmol/kgH_2O en el caso de las máximas concentraciones de proteína (**Tabla 34**). Las diferencias en la presión osmótica entre las presiones teóricas y las presiones medidas se hicieron mayores a medida que la concentración de proteína aumentaba de 60 mg/mL a 200 mg/mL, lo que reflejó la contribución cada vez mayor de la proteína. Con el tiempo, los valores de osmolaridad aumentan ligeramente para algunas formulaciones (Figura 20), pero las diferencias son relativamente menores.

Tabla 34. La presión osmótica se determinó a T0, 3 y 6 meses.

Form.	Osmolalidad teórica	mOsmoT0	mOsmo 3M 5 ˚C	mOsmo 3M 25 ˚C	mOsmo 6M 5 ˚C
1	N.A.	223	232	227	235
2	369	385	374	371	370
3	412	436	414	425	434
4	426	463	431	450	431
5	441	466	494	472	480
6	415	414	412	416	417
7	429	438	436	429	445
8	445	487	460	472	477

Concentración de proteínas

Se determinó la concentración de proteína A219 para evaluar la estabilidad de las muestras a T0, 3 y 6 meses (**Tabla 35**). La mayor parte de los valores parecen no cambiar dentro del error estimado del método de determinación de la concentración de proteína, lo que indica que A219 es estable en estas formulaciones (**Tabla 35** y **Figura 21**). El gráfico de las concentraciones de proteína A219 medidas para cada muestra tras 0, 3 y 6 meses muestra que las concentraciones son bastante constantes y que probablemente no reflejen ningún cambio sustancial en el contenido de proteína (**Figura 21**). Además, todas las

concentraciones de proteína estuvieron comprendidas en el 5% de la concentración objetivo para la formulación.

Tabla 35. La concentración de proteína se determinó a T0, 3 y 6 meses.

Form.	(mg/mL)	T0 (mg/mL)	3M 5 ˚C (mg/mL)	3M 25 ˚C (mg/mL)	6M 5 ˚C (mg/mL)
1	60	60,05	59,73	59,53	56,54
2	60	61,88	63,01	62,13	61,87
3	150	150,32	150,13	149,89	147,56
4	175	174,18	174,91	175,03	173,18
5	200	204,54	204,34	204,26	198,39
6	150	149,45	150,24	149,22	148,45
7	175	173,16	173,95	173,69	173,51
8	200	203,17	201,42	203,39	198,66

Determinaciones de pH

Se determinaron los valores de pH para evaluar la estabilidad de las muestras a T0, 3 y 6 meses (**Tabla 36**). Todos los valores de pH determinados estuvieron comprendidos en menos de 0,1 del pH objetivo para la formulación. La constancia de los valores de pH se muestra en la **Figura 22**.

Tabla 36. Valores de pH medidos en T0, 3 y 6 meses**.**

Form.	pH	pH T0	pH 3M 5 ˚C	pH 6M 5 ˚C	pH 3M 25 ˚C
1	6,5	6,50	6,48	6,47	6,46
2	5,3	5,34	5,29	5,30	5,31
3	5,3	5,35	5,32	5,32	5,33
4	5,3	5,35	5,33	5,33	5,34
5	5,3	5,36	5,34	5,34	5,35
6	5,3	5,32	5,31	5,32	5,32
7	5,3	5,33	5,31	5,32	5,33

8	5,3	5,33	5,33	5,33	5,34

Determinaciones de viscosidad

Se determinaron las viscosidades para evaluar la estabilidad de las muestras de A219 de diversas formulaciones a T0 y después de 3 y 6 meses, como se muestra en la **Tabla 37**. **Las Figuras 23A** y **23B** muestran la representación gráfica de los datos de viscosidad en función de la concentración de proteína en T0, en consonancia con una respuesta exponencial y con la viscosidad de mAb que se comporta como una función de la concentración.

En el caso de las formulaciones 6 a 8, los datos de viscosidad varían de aproximadamente 5,3 mPa · s a 13,4 mPa · s a medida que la proteína aumentaba de aprox. 150 mg/mL a aprox. 200 mg/mL. Por comparación, las formulaciones 3 a 5 tuvieron una viscosidad algo mayor, de aproximadamente 6,3 mPa · s a 16,0 mPa · s en el mismo intervalo de concentración de proteína. Tras el almacenamiento, algunas de las formulaciones exhibieron valores de viscosidad levemente más altos, posiblemente debido a concentraciones levemente mayores de partículas aglutinadas (véase a continuación).

Tabla 37. La viscosidad se determinó a T0, 3 y 6 meses.

Form.	(mg/mL)	pH	Acetato (mM)	Sacarosa (mM)	Lys-HCL (mM)	NaCl (mM)	PS 20 (%)	Viscosidad T0	Viscosidad 3M25C	Viscosidad 6M5C
1	60	Po4 20 mM, sacarosa al 5%, glicina 20 mM, PS 20 al 0,01%					0,01	1,51	1,45	1,78
2	60	5,3	20	240	25	0	0,02	1,48	1,72	1,96
3	150	5,3	20	240	25	0	0,02	6,26	6,43	6,68
4	175	5,3	20	240	25	0	0,02	8,93	9,17	10,75
5	200	5,3	20	240	25	0	0,02	16,01	19,67	20,34
6	150	5,3	20	220	0	40	0,02	5,31	6,01	5,91
7	175	5,3	20	220	0	40	0,02	7,23	9,14	10,41
8	200	5,3	20	220	0	40	0,02	13,41	19,48	17,78

Determinaciones de estabilidad mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)

La estabilidad de las muestras de A219 se caracterizó por cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). En T0, el contenido de monómero fue de >98% para las tres muestras (**Tabla 38**). Después de dos meses a 25 °C, el contenido de monómero solo disminuye levemente y todas las formulaciones retienen >97% de monómero. Incluso después de tres meses a 25 °C, el contenido de monómero permanece cerca del 97%. Cuando se almacena a 5 °C, la pérdida de monómero (principalmente debido a la formación de especies de peso molecular más alto [HMW]) promedia solo aproximadamente un 0,2% a 0,4% (**Tabla 39**).

Tabla 38. Resultados de SEC en T0, 1 y 2 meses para muestras de A219

Form.	T0 (% área rel.)			1M 5 °C (% área rel.)			1M 25 °C (Rel. % área rel.)			2M 25 °C (Rel. % área rel.)		
	HMW	Pico principal	LMW	HMW	Pico principal	LMW	HMW	Pico principal	LMW	HMW	Pico principal	LMW
1	1,46	98,46	0,08	1,44	98,48	0,08	1,85	98,02	0,13	2,04	97,77	0,19
2	1,25	98,67	0,08	1,26	98,67	0,07	1,4	98,44	0,15	1,52	98,25	0,23
3	1,54	98,39	0,07	1,59	98,34	0,08	1,91	97,95	0,14	2,12	97,66	0,21
4	1,67	98,25	0,07	1,67	98,25	0,07	2,02	97,84	0,14	2,26	97,53	0,21
5	1,74	98,19	0,06	1,75	98,19	0,07	2,20	97,66	0,14	2,50	97,29	0,21
6	1,57	98,37	0,06	1,56	98,38	0,06	2,01	97,85	0,14	2,28	97,50	0,22
7	1,65	98,29	0,06	1,65	98,29	0,06	2,14	97,73	0,14	2,44	97,35	0,21
8	1,76	98,17	0,06	1,77	98,17	0,06	2,34	97,52	0,14	2,64	97,15	0,21

La pequeña pérdida de monómero se muestra en el gráfico de la **Figura 24A**. Parece que la formación de partículas aglutinadas (especies HMW) aumenta de algún modo en

concentraciones superiores en el caso de las formulaciones de alta concentración 3 a 8. La pérdida general de monómero por mes para las muestras almacenadas a 5 °C es de solo aproximadamente 0,04% a 0,06% **Figura 24B**. Los niveles de monómero para las muestras a 25 °C se indican en la **Figura 24C**. La pérdida promedio por mes para estas muestras es de aproximadamente 0,3% a 0,4% por mes como se muestra en la **Figura 24D**. Según estos datos, habría menos de un 1% de pérdida de monómero a 5 °C en dos años y menos de 5% de pérdida de monómero durante el almacenamiento a 25 °C.

Tabla 39. Resumen de los resultados de SEC en 3 y 6 meses para muestras de A219

Form.	3M 5 °C (% área rel.)			3M 25 °C (Rel. % área rel.)			6M 5 °C (Rel. % área rel.)		
	HMW	Pico principal	LMW	HMW	Pico principal	LMW	HMW	Pico principal	LMW
1	1,54	98,39	0,07	2,20	97,54	0,27	1,72	98,19	0,09
2	1,29	98,63	0,07	1,65	98,03	0,31	1,40	98,51	0,09
3	1,62	98,31	0,07	2,32	97,39	0,29	1,81	98,10	0,09
4	1,69	98,24	0,07	2,53	97,18	0,29	1,89	98,02	0,09
5	1,84	98,09	0,07	2,76	96,95	0,29	2,01	97,90	0,09
6	1,67	98,27	0,06	2,76	96,95	0,29	1,89	98,01	0,09
7	1,74	98,19	0,07	2,52	97,19	0,29	1,98	97,93	0,09
8	1,88	98,06	0,07	2,68	97,03	0,29	2,09	97,82	0,09

Estabilidad determinada mediante cromatografía de intercambio catiónico (CEX).

La estabilidad de las muestras de A219 se caracterizó por cromatografía de intercambio catiónico (CEX). Los datos de CEX para los puntos temporales de 0, 1 y 2 meses se resumen en la **Tabla 40**. El área relativa del pico principal comenzó cerca del 65%. Con el paso del tiempo esto se redujo, principalmente debido a aumentos en las especies ácidas, lo que indica que se produjo cierto cambio hidrolítico, tal como una desamidación. La formulación 1 (F01) muestras los más grandes cambios.

Tabla 40. Muestras de A219 caracterizadas por cromatografía de intercambio catiónico en T0, 1 y 2 meses

Form.	T0 (% área rel.)			1M 5 °C (% área rel.)			1M 25 °C (% área rel.)			2M 25 °C (% área rel.)		
	Ácido	Pico principal	Básico	Ácido	Pico principal	Básico	Ácido	Pico principal	Básico	Ácido	Pico principal	Básico
1	32,21	65,33	2,46	33,47	64,16	2,38	40,44	56,81	2,75	46,26	51,08	2,66
2	32,15	65,18	2,67	32,67	64,67	2,66	36,63	60,01	3,35	40,42	56,13	3,45
3	32,23	65,17	2,60	32,68	64,52	2,80	36,43	59,89	3,67	40,20	56,07	3,73
4	32,14	65,08	2,78	32,69	64,46	2,84	36,37	59,87	3,76	40,01	56,15	3,84
5	32,24	65,01	2,75	32,62	64,46	2,92	36,38	59,74	3,88	39,97	56,10	3,93
6	32,28	65,09	2,63	32,72	64,36	2,92	36,42	59,77	3,80	40,00	56,15	3,85
7	32,26	65,04	2,69	32,58	64,60	2,83	36,23	59,95	3,82	39,95	56,22	3,83
8	32,44	64,82	2,74	32,74	64,33	2,94	36,26	59,80	3,94	39,78	56,21	4,02

Tabla 41. Muestras de A219 caracterizadas por cromatografía de intercambio catiónico en T0, 3 y 6 meses

Form.	3M 5 °C (% área rel.)			3M 25 °C (% área rel.)			6M 5 °C (% área rel.)		
	Ácido	Pico principal	Básico	Ácido	Pico principal	Básico	Ácido	Pico principal	Básico
1	34,39	63,23	2,38	51,34	45,88	2,78	35,56	61,84	2,61
2	34,18	63,2	2,62	44,3	51,79	3,9	33,33	63,89	2,78
3	32,84	64,28	2,88	43,84	51,89	4,27	33,23	63,76	3,01
4	32,77	64,34	2,89	43,87	51,66	4,47	33,2	63,67	3,13
5	32,72	64,32	2,96	43,68	51,67	4,66	33,17	63,66	3,17
6	32,83	64,26	2,91	43,69	51,83	4,48	33,22	63,73	3,05
7	32,74	64,42	2,84	6,97	50,98	0,98	33,17	63,73	3,1

8	32,72	64,26	3,02	43,49	51,81	4,7	33,18	63,66	3,16

Después de tres meses a 25 °C, el pico principal promedió cerca del 51%, mientras que F01 sigue mostrando una disminución más pronunciada con solo aproximadamente un 46% de área relativa del pico principal (**Tabla 41**). Por comparación, las muestras almacenadas a 5 °C exhiben muy poca disminución en las determinaciones CEX. Incluso después de seis meses, el área relativa del pico principal de CEX permanece cerca del 63% para las formulaciones 2 a 8. Los cambios en el área relativa del pico principal de CEX se muestran en la **Figura 25A**. Por otra parte, todas las formulaciones de alta concentración (A219 a 150 mg/mL o más) mostraron una estabilidad comparable mediante CEX. El índice de pérdida a 5 °C se proporciona en la **Figura 25B**; las formulaciones 2 a 8 tienen muy buena estabilidad según lo determinado mediante CEX.

Los perfiles de estabilidad de CEX a 25 °C se ven en la **Figura 25C**. La disminución en el pico principal, presumiblemente debida a cambios hidrolíticos, es más pronunciada a 25 °C que a 5 °C. Los índices de disminución por mes a 25 °C son aproximadamente 20 veces mayores que a 5 °C (**Figura 25D**).

Determinaciones de estabilidad mediante el análisis de la obtención de imágenes de flujo por FlowCAM

Las estabilidades de estas muestras se caracterizaron por FlowCAM, la que cuenta el número de partículas subvisibles (SVP) en varios intervalos de tamaños. Todas las concentraciones de SVP se informan en partículas por mL. En T0, los recuentos de partículas son más altos en F01 que en las demás formulaciones (**Tabla 42**). Sin embargo, en un mes a 5 °C, las concentraciones de partículas para F01 no fueron comparables con las demás preparaciones. Los resultados del análisis FlowCAM para las muestras que se mantuvieron a 25 °C después de uno y dos meses se muestran en la **Tabla 43**. En todas las formulaciones, las concentraciones permanecen relativamente bajas después de dos meses a 25 °C (**Tabla 43**) y también a tres meses (**Tabla 44**). Las concentraciones de SVP para las muestras que se mantuvieron a 5 °C durante tres meses parecen ser incluso levemente más bajas que las de

las muestras correspondientes a 25 °C (**Tabla 44**). Por último, se analizaron las muestras que se mantuvieron durante seis meses a 5 °C: las concentraciones de SVP permanecieron bajas como se muestra (**Tabla 45**).

Tabla 42. Análisis de FlowCAM para muestras de estabilidad en T0 y a 1 mes.

Forma	Punto temporal: 0					Punto temporal: 1 mes a 5 °C				
	GTE 2 um	*GTE 3 um*	*GTE 5 um*	*GTE 10 um*	*GTE 25 um*	*GTE 2 um*	*GTE 3 um*	*GTE 5 um*	*GTE 10 um*	*GTE 25 um*
F1	141512	63887	25534	3612	439	3771	2096	1450	474	13
F2	7163	2994	1226	250	79	3244	1331	447	131	26
F3	2901	1647	698	184	26	1332	594	343	92	13
F4	2413	1226	553	184	26	2466	1253	633	132	39
F5	3640	1872	1081	527	92	949	343	277	145	0
F6	2848	1371	738	250	39	4813	2690	1358	448	105
F7	13676	8800	4876	1105	0	18122	8000	3103	463	40
F8	4432	1979	1188	317	53	1543	949	395	79	0

Tabla 43. Análisis de FlowCAM para muestras de estabilidad a 1 y 2 meses.

Forma	Punto temporal: 1 mes a 25 °C					Punto temporal: 2 meses a 25 °C				
	GTE 2 um	*GTE 3 um*	*GTE 5 um*	*GTE 10 um*	*GTE 25 um*	*GTE 2 um*	*GTE 3 um*	*GTE 5 um*	*GTE 10 um*	*GTE 25 um*
F1	4023	1900	779	251	13	3864	2308	1464	567	158
F2	23330	11129	4660	897	26	1094	554	303	66	13
F3	2453	1212	513	65	13	1305	751	355	52	0
F4	8854	4024	1952	435	53	435	317	198	79	13
F5	2526	1477	658	215	40	514	304	172	93	0
F6	4749	2071	1003	238	40	382	171	79	26	0
F7	1477	686	396	145	13	686	197	52	39	13

F8	3798	2163	1174	356	79	356	237	171	105	26

Tabla 44. Análisis de FlowCAM para muestras de estabilidad a 3 meses.

Forma	Punto temporal: 3 mes a 5 °C					Punto temporal: 3 meses a 25 °C				
	GTE 2 um	*GTE 3 um*	*GTE 5 um*	*GTE 10 um*	*GTE 25 um*	*GTE 2 um*	*GTE 3 um*	*GTE 5 um*	*GTE 10 um*	*GTE 25 um*
F1	1807	791	237	26	0	4340	1846	778	184	65
F2	1081	448	145	66	13	3509	1292	369	66	26
F3	3877	1464	528	53	0	1490	619	237	52	13
F4	1002	528	251	119	0	1925	725	198	53	13
F5	1029	277	92	13	13	857	370	185	40	0
F6	2796	1239	487	144	26	2136	937	172	40	0
F7	1609	830	395	26	0	5144	2282	884	132	0
F8	2347	962	303	26	0	2268	1029	502	40	40

Tabla 45. Análisis de FlowCAM para muestras de estabilidad a 6 meses.

Forma	Punto temporal: 6 mes a 5 °C				
	GTE 2 um	*GTE 3 um*	*GTE 5 um*	*GTE 10 um*	*GTE 25 um*
F1	6079	2967	1332	462	92
F2	2110	989	409	145	66
F3	6345	2849	1081	237	79
F4	1055	565	249	91	39
F5	1846	777	250	52	13
F6	5327	2148	1067	263	92
F7	2321	1134	461	224	13
F8	620	263	39	13	13

Análisis de PLS para muestras a 2 meses

Los datos de 25 °C a 2 meses se usaron para construir los modelos PLS. El primer modelo PLS utilizó la MP de pérdida por SEC después de dos meses a 25 °C como criterio de valoración (**Figura**) **26A**). El coeficiente de correlación para el juego de calibración fue de 0,975 mientras que el valor de r para el juego de validación fue de 0,776, lo que indica un modelo de calidad razonable. El modelo de PLS indica los factores significativos que afectan la estabilidad de A219, que incluyen concentración de proteína, sacarosa, *etc*.

Este modelo indica que la pérdida de monómero (*p. ej.*, por aglutinación) es mayor en concentraciones más altas de proteína (**Figura 26B**). Este efecto es mucho más pronunciado que el efecto del pH. El modelo predice que un pH más bajo y el agregado de amortiguador de acetato reduce la pérdida de monómero tras el almacenamiento a 25 °C (**Figura 26C**). Se determinó que la sacarosa y la Lys son estabilizantes eficaces contra la aglutinación (**Figura 26D**), a la vez que el impacto de NaCl y Gly es pequeño (**Figura 26E**).

Se colocaron ocho formulaciones diferentes en almacenamiento a largo plazo a 5 °C y 25 °C, y se evaluaron. Mediante el sistema amortiguador de acetato, el pH de cada formulación de acetato permanece esencialmente sin cambios durante el almacenamiento. En cuanto a las muestras de A219 de alta concentración, las formulaciones con sacarosa/NaCl redujeron claramente la viscosidad en relación con las formulaciones de sacarosa/Lys, lo que corresponde a aproximadamente ~3 cP a 200 mg/mL. La tasa de pérdida de monómeros para las muestras de las formulaciones 2-8 almacenadas a 5° C es bastante baja, con una pérdida total de monómeros luego de dos años pronosticada de <1% para todas las formulaciones de alta concentración.

Estas composiciones parecen tener baja propensión a formar partículas. No hay pruebas de formación de partículas visibles y el contenido de SVP sigue siendo bajo, incluso después de seis meses de almacenamiento. En general, estas formulaciones de alta concentración parecen ser bastante estables y parecen respaldar el uso de una formulación de 200 mg/mL.

Ejemplo 25: Estudio de verificación de formulación adicional.

Se sometió una formulación ejemplar de A219 (60 mg/mL de A219 en fosfato de sodio de 20 mM, sacarosa al 5% (w/v), 85 mM de glicina, polisorbato 20 al 0,01% (w/v), 6,5 de pH) a

estudios de estabilidad a largo plazo. Este ejemplo resume los resultados de los estudios de estabilidad de almacenamiento para tal formulación ejemplar.

La condición de estabilidad a largo plazo evaluada para anti-TL1A (p. ej., A219) fue de 5±3 °C (posición vertical). También se realizó una condición de estabilidad acelerada a 25 °C/60% de HR (posición vertical). Las pruebas se realizan según el protocolo de estabilidad presentado en la **Tabla 46** y la **Tabla 47** a continuación. Los métodos utilizados para las pruebas de estabilidad y los criterios de aceptación se presentan en la **Tabla 48** y **Tabla 49**. Además, también se realizó un estudio completo de estabilidad del ICH para la formulación de A219 que figura en este Ejemplo (ICH se refiere al Consejo Internacional de Armonización de requisitos técnicos para productos farmacéuticos de uso humano).

Tabla 46 Condiciones de almacenamiento y tiempos de muestreo de la formulación de A219

Condición de almacenamiento	**Punto temporal (meses)**								
	0	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**	**18**	**24**	**36**
2-8ºC	X	X	X	X	X	X, Y	X	X, Y	X, Y
25 ºC/60% de RH		X	X	X					
-20 °C		X	X	X	X	X, Y	X	X, Y	X, Y

Tabla 47 Condiciones de almacenamiento y tiempos de muestreo adicionales de la formulación de A219

Condición de almacenamiento	**Punto temporal (meses)**									
	0	**1**	**3**	**6**	**9**	**12**	**18**	**24**	**30**	**36**
2-8°C humedad relativa del ambiente, Orientación vertical	A, B, C, D, E	A	A	A	A	A, B, C, D, E	A	A, B, C, D, E	A	A, B, C, D, E

25 °C/60% de humedad relativa, Orientación vertical		A	A	A, B, D						

Tabla 48 Métodos utilizados para las pruebas de estabilidad en la **Tabla 46**

Grupo de prueba	**Parámetro de prueba**	**Método**
X	Apariencia	Inspección visual
	pH	Potenciométrico
	Concentración	Contenido de espectrofotometría UV (280 nm)
	CE SDS no reducido y reducido	Electroforesis capilar
	SEC	SEC-UPLC
	icIEF	Electroforesis capilar
	Afinidad	ELISA de unión a antígeno
	Actividad biológica (prueba iniciada al momento de los 12 meses)	Ensayo de potencia celular
Y	Partículas Subvisibles	USP <787>

Tabla 49 Métodos utilizados para las pruebas de estabilidad en la **Tabla 47**

Grupo de prueba	**Parámetro de prueba**	**Método**
A	Apariencia	Inspección visual
	pH	Potenciométrico
	Concentración	Contenido de espectrofotometría UV (280 nm)
	Volumen extraíble	Gravimétrico

	CE SDS no reducido y reducido	Electroforesis capilar
	SEC	SEC-UPLC
	icIEF	Electroforesis capilar
	Afinidad	ELISA de unión a antígeno
	Actividad biológica (prueba iniciada al momento de los 6 meses)	Ensayo de potencia celular
B	Endotoxina	USP <85>
C	Esterilidad	USP <71>
D	Partículas Subvisibles	USP <787>
E	Volumen extraíble	Gravimétrico

Los resultados del estudio de estabilidad se muestran en la **Tabla 50**, **Tabla 51** y **Tabla 52**. En pocas palabras, no se observaron cambios significativos en la calidad de la proteína A219 hasta por 12 meses de almacenamiento a -20 °C o 2-8 °C y no hubo resultados fuera de especificación o cambios en los parámetros de análisis clave. La afinidad de unión al antígeno y la actividad biológica están bien conservadas a los 6 meses, a 25 ºC. Los cambios biofísicos observados indican que la formulación es adecuada para el anticuerpo monoclonal A219 a temperaturas de almacenamiento elevadas durante periodos prolongados.

Los resultados del estudio de estabilidad del ICH se muestran en la **Tabla 53** y la **Tabla 54**. En pocas palabras, no se observaron cambios significativos en la calidad de la proteína A219 hasta por 6 meses de almacenamiento a 2-8 °C y no hubo resultados fuera de especificación o cambios en los parámetros de análisis clave. La afinidad de unión al antígeno está bien conservada al momento de los 6 meses, a 25 ºC. Los cambios biofísicos observados indican que la formulación es adecuada para el anticuerpo monoclonal A219 a temperaturas de almacenamiento elevadas durante periodos prolongados.

Tabla 50 Estudio de estabilidad: Datos para condiciones de almacenamiento -20 ºC

		Puntos temporales (en meses)

Prueba	Inicial	1	3	6	9	12	18	24	36
Apariencia	Cumple	Cumple No se observaron partículas	Cumple No se observaron partículas	Cumple No se observaron partículas	Cumple No se observaron partículas	Cumple No se observaron partículas			
pH	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6			
Concentración	63,6 mg/mL	63,9 mg/mL	64,6 mg/mL	61,3 mg/mL	62,1 mg/mL	61,8 mg/mL			
CE-SDS no reducido y reducido	IgG intacta: 96,9% IgG total: 96,6% HC: 64,5% LC: 32,2%	IgG intacta: 96,3% IgG total: 96,3% HC: 64,3% LC: 32,0%	IgG intacta: 96,6% IgG total: 96,1% HC: 64,1% LC: 31,9%	IgG intacta: 95,3% IgG total: 96,6% HC: 64,6% LC: 32,0%	IgG intacta: 95,0% IgG total: 96,2% HC: 63,7% LC: 32,4%	IgG intacta: 94,9% IgG total: 96,1% HC: 64,0% LC: 32,1%			
SEC	97,4% de monómeros 2,0% de agregados	97,1% de monómeros 2,2% de agregados	97,2% de monómeros 2,2% de agregados	96,2% de monómeros 3,1% de agregados	96,1% de monómeros 3,2% de agregados	96,5% 2,9% de monómeros Agregado			
plicIEF	pI =8,8 Cumple con Ref Std. Pico principal = 55,9% Ácido =	pI =8,9 Cumple con Ref Std. Pico principal = 57,1% Ácido = 40,9% Básico =	pI =8,9 Cumple con Ref Std. Pico principal = 55,6% Ácido = 42,2% Básico =	pI =8,9 Cumple con Ref Std. Pico principal = 54,3% Ácido = 44,1% Básico =	pI =8,9 Cumple con Ref Std. Pico principal = 53,0% Ácido = 44,0% Básico =	pI = 8,9 Cumple con Ref Std. Pico principal = 52,8% Ácido = 45,2%			

	42,4% Básico = 1,7%	2,0%	2,1%	1,6%	2,0%	Básico = 2,1%			
Afinidad	111%	127%	95%	142%	134%	94%			
Actividad biológica	NP	NP	NP	NP	NP	95%			

NP = no realizado

Tabla 51 Estudio de estabilidad: Datos para condiciones de almacenamiento de 2-8 ºC

Prueba	**Inicial**	**Puntos temporales (en meses)**							
		1	**3**	**6**	**9**	**12**	**18**	**24**	**36**
Apariencia	Cumple	Cumple No se observaron partículas	Cumple No se observaron partículas	Cumple No se observaron partículas	Cumple No se observaron partículas	Cumple No se observaron partículas			
pH	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6			
Concentración	63,6 mg/mL	64,2 mg/mL	64,8 mg/mL	64,0 mg/mL	64,9 mg/mL	64,9 mg/mL			
CE-SDS no reducido y reducido	IgG intacta: 96,9% IgG total: 96,6% HC: 64,5% LC: 32,2%	IgG intacta: 96,6% IgG total: 96,1% HC: 64,2% LC: 31,9%	IgG intacta: 96,2% IgG total: 95,7% HC: 64,1% LC: 31,6%	IgG intacta: 95,2% IgG total: 95,5% HC: 64,2% LC: 31,3%	IgG intacta: 94,2% IgG total: 93,9% HC: 62,9% LC: 31,1%	IgG intacta: 93,9% IgG total: 94,1% HC: 63,3% LC: 30,8%			
SEC	97,4% de monómeros 2,0% de agregados	96,8% de monómeros 2,4% de agregados	96,9% de monómeros 2,5% de agregados	96,4% de monómeros 2,8% de agregados	96,1% de monómeros 3,0% de agregados	96,3% de monómeros 2,9% de agregados			

picIEF	pI =8,8 Cumple con Ref Std. No se observan picos adicionales. Pico principal = 55,9% Ácido = 42,4% Básico = 1,7%	pI =8,9 Cumple con Ref Std. No se observan picos adicionales. Pico principal = 56,8% Ácido = 41,2% Básico = 2,0%	pI =8,9 Cumple con Ref Std. No se observan picos adicionales. Pico principal = 54,2% Ácido = 43,7% Básico = 2,1%	pI =8,9 Cumple con Ref Std. No se observan picos adicionales. Pico principal = 53,5% Ácido = 44,3% Básico = 2,2%	pI =8,9 Cumple con Ref Std. No se observan picos adicionales. Pico principal = 51,7% Ácido = 46,3% Básico = 2,0%	pI = 8,9 Cumple con Ref Std. No se observan picos adicionales. Pico principal = 50,5% Ácido = 47,4% Básico = 2,1%			
Afinidad	111%	136%	87%	99,7%	130%	97%			
Actividad biológica	NP	NP	NP	NP	NP	88%			

NP = no realizado; picIEF

Tabla 52 Estudio de estabilidad: Datos para las condiciones de almacenamiento a 25 ºC/60% de HR

Prueba	**Inicial**	**Puntos temporales (en meses)**		
		1	**3**	**6**
Apariencia	Cumple	Cumple No se observaron partículas	Cumple No se observaron partículas	Confirmado No se observaron partículas
pH	6,6	6,6	6,6	6,55
Concentración	63,6 mg/mL	63,9 mg/mL	64,7 mg/mL	63,6 mg/mL

CE-SDS no reducido y reducido	IgG intacta: 96,9% IgG total: 96,6% HC:64,5% LC:32,2%	IgG intacta: 94,9% IgG total: 94,0% HC:63,4% LC:30,6%	IgG intacta: 90,7% IgG total: 90,1% HC:62,0 % LC:28,1%	IgG intacta: 81,4 % IgG total: 84,9% HC:60,5 % LC:24,4%
SEC	97,4% de monómeros 2,0% de agregados	96,2% de monómeros 2,8% de agregados	95,4% de monómeros 3,3% de agregados	93,3% de monómeros 4,5% de agregados
icIEF	pI =8,8 Cumple con el estándar de referencia. No se observan picos adicionales. Pico principal = 55,9% Ácido = 42,4% Básico = 1,7%	pI =8,9 Cumple con el estándar de referencia. No se observan picos adicionales. Pico principal = 48,6% Ácido = 49,2% Básico = 2,2%	pI = 8,9 Cumple con el estándar de referencia. No se observan picos adicionales. Pico principal = 37,5% Ácido = 60,2% Básico = 2,3%	pI = 8,8 Cumple con el estándar de referencia. No se observan picos adicionales. Pico principal = 25,3 Ácido = 72,6% Básico = 2,1%
Afinidad	111%	123%	86%	115%

icIEF= Enfoque isoeléctrico capilar por imágenes

Tabla 53 Estudio del ICH de estabilidad: Datos para las condiciones de almacenamiento de 2-8 ºC, vertical

Prueba	Puntos temporales (en meses)			
	Inicial	**1**	**3**	**6**
Apariencia	Cumple con la apariencia. No se observaron partículas.	Cumple con la apariencia. No se observaron partículas.	Cumple con la apariencia. No se observaron partículas.	Cumple con la apariencia. No se observaron partículas.
pH	6,6	6,5	6,5	6,5
Concentración	61 mg/mL	61 mg/mL	61 mg/mL	61 mg/mL
CE-SDS no reducido	IgG intacta: 95%	IgG intacta: 95,4%	IgG intacta: 95,2%	IgG intacta: 93%
CE-SDS reducido	IgG total: 95% Cadena pesada: 63,8% Cadena ligera: 31,6%	IgG total: 95,8% Cadena pesada: 64,4% Cadena ligera: 31,4%	IgG total: 95,0% Cadena pesada: 63,7% Cadena ligera: 31,3%	IgG total: 94,0% Cadena pesada: 62,8% Cadena ligera: 31,6%
SEC	98% de monómeros 2% de agregados	97,1% de monómeros 2,9% de agregados	97,7% de monómeros 2,3% de agregados	95,8% de monómeros 3,9% de agregados
iclEF	pI = 8,9 Pico principal = 55% Ácido = 43,1% Básico = 2,0%	pI = 8,9 Pico principal = 53,6% Ácido = 44,5% Básico = 2,0%	pI = 8,9 Pico principal = 52,1% Ácido = 45,9% Básico = 1,9%	pI = 8,9 Pico principal = 49,9% Ácido = 48,2% Básico = 1,9%

Afinidad	111%	127%	95%	94%
Actividad biológica	NP	NP	NP	96%
Endotoxina	<0,0004 EU/mg	NP	NP	NP
Esterilidad	Sin crecimiento, estéril	NP	NP	NP
Partículas subvisibles	≥10 µm: 15,5 partículas por contenedor; ≥25 µm: 0 partículas por contenedor	NP	NP	NP
Volumen extraíble	Cumple (9,3 mL)	NP[1]	NP[1]	Cumple (9,1 mL)

NP = no realizado

Tabla 54 Estudio del ICH de estabilidad: Datos para las condiciones de almacenamiento a 25 ºC/60% de RH, vertical

Prueba	**Puntos temporales (en meses)**			
	Inicial	**1**	**3**	**6**
Apariencia	Cumple con la apariencia. No se observaron partículas.	Cumple con la apariencia. No se observaron partículas.	Cumple con la apariencia. No se observaron partículas.	Cumple con la apariencia. No se observaron partículas.
pH	6,6	6,5	6,5	6,5
Concentración	61 mg/mL	61 mg/mL	62 mg/mL	61 mg/mL
CE-SDS no reducido	IgG intacta: 95%	IgG intacta: 93,2%	IgG intacta: 88,1%	IgG intacta: 82%

CE-SDS reducido	IgG total: 95% Cadena pesada: 63,8% Cadena ligera: 31,6%	IgG total: 94,2% Cadena pesada: 64,0% Cadena ligera: 30,2%	IgG total: 88,7% Cadena pesada: 61,5% Cadena ligera: 27,1%	IgG total: 84% Cadena pesada: 59,5% Cadena ligera: 24,5%
SEC	98% de monómeros 2% de agregados	96,5% de monómeros 3,5% de agregados	95,2% de monómeros 4,8% de agregados	92,8% de monómeros 3,7% de agregados
icIEF	pI = 8,9 Pico principal = 55% Ácido = 43,1% Básico = 2,0%	pI = 8,9 Pico principal = 44,6% Ácido = 53,2% Básico = 2,2%	pI = 8,9 Pico principal = 33,9% Ácido = 63,9% Básico = 2,2%	pI = 8,9 Pico principal = 25,1% Ácido = 73,0% Básico = 1,9%
Afinidad	149%	95%	91%	96%
Actividad biológica	NP	NP	NP	78%
Endotoxina	<0,0004 EU/mg			
Esterilidad	Sin crecimiento, estéril			
Partículas subvisibles	≥10 µm: 15,5 partículas por contenedor; ≥25 µm: 0 partículas por contenedor			≥10 µm: 12,0 partículas por contenedor; ≥25 µm: 0 partículas por contenedor
Volumen extraíble	Cumple (9,3 mL)			Cumple

				(9,0 mL)

NP = no realizado

Ejemplo 26: Resultados de estudios clínicos de fase I sobre seguridad, PK, PD e inmunogenia

Se completó un estudio clínico de fase I para evaluar la seguridad, PK, PD y otros parámetros del anticuerpo anti-TL1A (p. ej., A219). El estudio clínico de fase I evaluó una dosis única, con ocultación doble, aleatorizada, controlada con placebo, seguida de una dosis múltiple. En la cohorte de dosis única ascendente (SAD), el anticuerpo anti-TL1A (p. ej., A219) se evaluó en un total de 46 sujetos con aleatorización de 3 a 1 (35 a 11) en cada cohorte de dosificación. Se analizaron 6 cohortes (p. ej., 6 concentraciones de dosis) para la SAD, que fueron 5 mg, 25 mg, 100 mg, 300 mg, 600 mg y 1000 mg, con un periodo de seguimiento de 14 semanas. En el estudio de dosis múltiple ascendente (MAD), el anticuerpo anti-TL1A (p. ej., A219) se evaluó en 23 sujetos con aleatorización de 3 a 1 (17 a 6) en cada cohorte de dosificación. En el estudio MAD, todos los sujetos recibieron 3 dosis en los días 1, 15 y 29. Se evaluaron 3 cohortes (concentraciones de dosis) para el estudio MAD, que fueron 50 mg, 200 mg, 500 mg, con un periodo de seguimiento de 18 semanas. El estudio clínico de fase I evaluó la seguridad y la tolerabilidad, la farmacocinética (PK), la inmunogenia (p. ej., mediante la evaluación de los anticuerpos antifármaco, ADA) y los marcadores farmacodinámicos (PD) del anticuerpo anti-TL1A (p. ej., A219).

El estudio fue completado por 68 de los 69 (98,5%) sujetos y el periodo de seguimiento, y un paciente lo completó hasta la semana 8 en la MAD de 200 mg, pero se perdió durante el seguimiento. No se observaron eventos adversos graves (SAE) en el estudio clínico. Durante el estudio, no se observaron reacciones a la infusión relacionadas con el fármaco ni prolongación del tiempo de infusión relacionada con el fármaco (con infusiones de 30 minutos de hasta 1000 mg). No se informaron cambios clínicamente significativos en el examen físico, valores de laboratorio, electrocardiograma o signos vitales.

Todos los eventos adversos (EA) evaluados como relacionados con el fármaco del estudio fueron leves. Los EA leves ejemplares informados en el estudio de SAD incluyen 1 informe de

somnolencia en los 35 sujetos evaluados con A219 (en la dosis de 600 mg) y 1 informe de dolor de cabeza en el grupo de placebo de 11 sujetos. Los AE leves ejemplares informados en el estudio de MAD incluyen: 1 informe de diarrea en los 17 sujetos evaluados con A219, 1 informe de diarrea en el grupo placebo de 6 sujetos, 1 informe de somnolencia en los 17 sujetos evaluados con A219, 1 informe de mareos en los 17 sujetos evaluados con A219 y 1 informe de dolor de cabeza en el grupo de placebo de 11 sujetos.

Por lo tanto, el anticuerpo anti-TL1A (por ejemplo, A219) tiene seguridad y tolerabilidad favorables.

Se determinaron diversos parámetros de PK y se muestran en las Figuras 27A y 27B, y Tablas 55 a 59.

Tabla 55 Resumen de los parámetros farmacocinéticos de A219 en suero luego de dosis únicas de A219 administradas como infusión IV (SAD)

	Tratamiento					
Parámetros farmacocinéticos	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
$AUC_{últ}$ (µg*h/mL)	95,61 (79,7) [n=6]	1509 (33,1) [n=5]	10680 (16,9) [n=6]	35040 (22,8) [n=6]	72340 (24,4) [n=6]	135200 (12,5) [n=6]
AUC_{14} (µg*h/mL)	120,6 (51,4) [n=6]	1246 (21,9) [n=5]	6080 (16,9) [n=6]	17200 (8,4) [n=6]	34940 (11,2) [n=6]	60130 (11,5) [n=6]
AUC_{inf} (µg*h/mL)	153,0 (63,4) [n=6]	1713 (33,0) [n=5]	11170 (13,9) [n=6]	35360 (23,6) [n=6]	73290 (25,6) [n=6]	137500 (12,8) [n=6]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	33,88 ± 20,837 [n=6]	11,41 ± 10,050 [n=5]	4,297 ± 5,5045 [n=6]	0,9035 ± 1,2359 [n=6]	1,296 ± 1,2698 [n=6]	1,730 ± 1,4655 [n=6]
$C_{máx}$ (µg/mL)	0,9647 (43,7) [n=6]	9,447 (14,8) [n=5]	39,89 (16,2) [n=6]	118,2 (18,3) [n=6]	219,7 (10,9) [n=6]	379,2 (20,6) [n=6]
$T_{máx}$ (h)	0,759 (0,50, 2,00) [n=6]	1,000 (0,52, 2,00) [n=5]	0,509 (0,50, 1,00) [n=6]	0,759 (0,50, 1,00) [n=6]	1,000 (0,52, 12,00) [n=6]	0,750 (0,50, 6,00) [n=6]

	Tratamiento					
Parámetros farmacocinéticos	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
K_{el} (1/h)	0,005049 ± 0,0019135 [n=6]	0,004031 ± 0,0010395 [n=5]	0,002710 ± 0,00043788 [n=6]	0,002543 ± 0,00067609 [n=6]	0,002588 ± 0,0010459 [n=6]	0,002017 ± 0,00061249 [n=6]
$t_{1/2}$ (h)	151,4 ± 46,474 [n=6]	181,4 ± 46,482 [n=5]	262,4 ± 49,651 [n=6]	296,1 ± 109,39 [n=6]	306,5 ± 116,50 [n=6]	369,7 ± 108,15 [n=6]
CL (L/h)	37,48 ± 21,666 [n=6]	15,17 ± 4,3784 [n=5]	9,024 ± 1,3063 [n=6]	8,676 ± 1,9984 [n=6]	8,406 ± 2,1096 [n=6]	7,322 ± 1,0102 [n=6]
V_z (L)	7,142 ± 2,1467 [n=6]	3,762 ± 0,64753 [n=5]	3,427 ± 0,82422 [n=6]	3,555 ± 0,88397 [n=6]	3,485 ± 0,85549 [n=6]	3,846 ± 1,0698 [n=6]
DN AUCúlt (µg*h/mL/mg)	19,12 (79,7) [n=6]	60,37 (33,1) [n=5]	106,8 (16,9) [n=6]	116,8 (22,8) [n=6]	120,6 (24,4) [n=6]	135,2 (12,5) [n=6]
DN AUC_{14} (µg*h/mL/mg)	2,547 (1094,4) [n=6]	16,79 (602,2) [n=5]	53,11 (881,3) [n=6]	150,2 (760,8) [n=6]	342,6 (618,7) [n=6]	104,6 (98,2) [n=6]
DN AUC_{inf} (µg*h/mL/mg)	30,60 (63,4) [n=6]	68,52 (33,0) [n=5]	111,7 (13,9) [n=6]	117,9 (23,6) [n=6]	122,1 (25,6) [n=6]	137,5 (12,8) [n=6]

	Tratamiento					
Parámetros farmacocinéticos	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
DN $C_{máx}$ (µg/mL/mg)	0,1929 (43,7) [n=6]	0,3779 (14,8) [n=5]	0,3989 (16,2) [n=6]	0,3940 (18,3) [n=6]	0,3662 (10,9) [n=6]	0,3792 (20,6) [n=6]
Se administró una dosis única de los tratamientos como infusión IV durante 30 minutos en la hora 0 del día 1. Tratamiento: A = 5 mg A219; B = 25 mg A219; C = 100 mg A219; D = 300 mg A219; E = 600 mg A219; F = 1000 mg A219 Las AUC y $C_{máx}$ se presentan como media geométrica y %CV geométrico. Los valores de $T_{máx}$ se presentan como mediana (mínimo, máximo). Otros parámetros se presentan como media aritmética (± SD).						

Tabla 56 Resumen de los parámetros farmacocinéticos de A219 en suero luego de múltiples dosis de A219 Q2W administradas como infusión IV: día 1 (MAD)

	Tratamiento		
Parámetros farmacocinéticos	**G**	**H**	**I**
$AUC_{últ}$ (µg*h/mL)	2640 (14,2) [n=6]	11600 (12,3) [n=6]	30760 (16,6) [n=5]
AUC_{14} (µg*h/mL)	2640 (14,2) [n=6]	11610 (12,3) [n=6]	30770 (16,6) [n=5]
$C_{máx}$ (µg/mL)	17,92 (12,4) [n=6]	73,77 (15,7) [n=6]	199,0 (17,6) [n=5]
$T_{máx}$ (h)	0,759 (0,52, 1,12) [n=6]	1,500 (1,00, 6,00) [n=6]	1,000 (1,00, 1,05) [n=5]
$C_{mín}$ (µg/mL)	4,070 ± 1,2370 [n=6]	22,55 ± 3,4233 [n=6]	59,40 ± 8,6232 [n=5]
K_{el} (1/h)	0,003658 ± 0,0013710 [n=6]	0,002395 ± 0,00033531 [n=6]	0,002401 ± 0,00034915 [n=5]
$t_{1/2}$ (h)	211,3 ± 71,445 [n=6]	293,6 ± 35,985 [n=6]	293,5 ± 41,107 [n=5]

	Tratamiento		
Parámetros farmacocinéticos	**G**	**H**	**I**
DN AUCúlt (µg*h/mL/mg)	52,80 (14,2) [n=6]	58,01 (12,3) [n=6]	61,52 (16,6) [n=5]
DN AUC_{14} (µg*h/mL/mg)	22,67 (139,1) [n=6]	85,51 (167,1) [n=6]	106,6 (59,6) [n=5]
DN $C_{máx}$ (µg/mL/mg)	0,3584 (12,4) [n=6]	0,3688 (15,7) [n=6]	0,3980 (17,6) [n=5]
Se administraron dosis múltiples de los tratamientos como una infusión IV durante 30 minutos en la hora 0, en los días 1, 15 y 29. Tratamiento: G = 50 mg A219 Q2W; H = 200 mg A219 Q2W; I = 500 mg A219 Q2W Las AUC y $C_{máx}$ se presentan como media geométrica y %CV geométrico. Los valores de $T_{máx}$ se presentan como mediana (mínimo, máximo). Otros parámetros se presentan como media aritmética (± SD).			

Tabla 57 Resumen de los parámetros farmacocinéticos de A219 en suero luego de múltiples dosis de A219 Q2W administradas como infusión IV: día 15 (MAD)

	Tratamiento		
Parámetros farmacocinéticos	**G**	**H**	**I**
AUC_{tau} (µg*h/mL)	3407 (29,1) [n=6]	19810 (15,9) [n=6]	50020 (15,4) [n=5]
$C_{máx,ss}$ (µg/mL)	23,37 (18,0) [n=6]	99,02 (15,9) [n=6]	255,7 (17,6) [n=5]
$C_{mín,ss}$ (µg/mL)	5,215 ± 3,0633 [n=6]	43,52 ± 6,9761 [n=6]	117,8 ± 50,064 [n=5]
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	10,46 ± 2,5815 [n=6]	59,58 ± 9,5902 [n=6]	150,3 ± 23,364 [n=5]
$C_{mín}$ (µg/mL)	5,215 ± 3,0633 [n=6]	43,52 ± 6,9761 [n=6]	99,56 ± 18,158 [n=5]
$T_{máx,ss}$ (h)	2,067 (0,52, 6,00) [n=6]	0,534 (0,50, 6,08) [n=6]	2,000 (0,60, 2,40) [n=5]

	Tratamiento		
Parámetros farmacocinéticos	**G**	**H**	**I**
K_{el} (1/h)	0,004610 ± 0,0024974 [n=6]	0,001823 ± 0,00024889 [n=6]	0,002296 ± 0,00054397 [n=5]
$t_{1/2}$ (h)	191,3 ± 95,015 [n=6]	386,4 ± 55,219 [n=6]	313,6 ± 62,774 [n=5]
CL_{ss} (L/h)	15,23 ± 4,9675 [n=6]	10,20 ± 1,5635 [n=6]	10,09 ± 1,5138 [n=5]
V_{ss} (L)	3,790 ± 1,3556 [n=6]	5,675 ± 1,1080 [n=6]	4,604 ± 1,3739 [n=5]
DN $AUC_{mín}$ (µg*h/mL)	68,15 (29,1) [n=6]	99,05 (15,9) [n=6]	100,0 (15,4) [n=5]
DN $C_{máx,ss}$ (µg/mL)	0,4674 (18,0) [n=6]	0,4951 (15,9) [n=6]	0,5115 (17,6) [n=5]
$R_{ac,AUC}$	1,315 ± 0,29105 [n=6]	1,717 ± 0,20859 [n=6]	1,630 ± 0,12819 [n=5]
$R_{ac,Cmáx}$	1,309 ± 0,12730 [n=6]	1,344 ± 0,069527 [n=6]	1,288 ± 0,091554 [n=5]
RP-T	7,114 ± 5,4916 [n=6]	2,320 ± 0,33489 [n=6]	2,413 ± 0,78742 [n=5]
%FLUC	188,8 ± 71,269 [n=6]	95,92 ± 22,110 [n=6]	94,78 ± 33,105 [n=5]
Se administraron dosis múltiples de los tratamientos como una infusión IV durante 30 minutos en la hora 0, en los días 1, 15 y 29. Tratamiento: G = 50 mg A219 Q2W; H = 200 mg A219 Q2W; I = 500 mg A219 Q2W Las AUC y $C_{máx}$ se presentan como media geométrica y %CV geométrico. Los valores de $T_{máx}$ se presentan como mediana (mínimo, máximo). Otros parámetros se presentan como media aritmética (± SD).			

Tabla 58 Resumen de los parámetros farmacocinéticos de A219 en suero luego de múltiples dosis de A219 Q2W administradas como infusión IV: día 29 (MAD)

	Tratamiento		
Parámetros farmacocinéticos	**G**	**H**	**I**
AUC_{tau} (µg*h/mL)	3148 (51,4) [n=6]	23740 (11,9) [n=6]	57430 (10,6) [n=5]

	Tratamiento		
Parámetros farmacocinéticos	**G**	**H**	**I**
$C_{máx,ss}$ (µg/mL)	23,08 (19,5) [n=6]	119,5 (11,5) [n=6]	300,1 (13,9) [n=5]
$C_{mín,ss}$ (µg/mL)	9,190 ± 4,9563 [n=6]	66,30 ± 6,8972 [n=6]	159,4 ± 15,821 [n=5]
$C_{av,ss}$ (µg/mL)	10,22 ± 4,1844 [n=6]	71,08 ± 8,5764 [n=6]	171,7 ± 18,425 [n=5]
$C_{mín}$ (µg/mL)	0,6997 ± 0,63205 [n=6]	16,93 ± 6,9592 [n=6]	47,83 ± 10,898 [n=5]
$T_{máx,ss}$ (h)	1,325 (0,52, 5,95) [n=6]	2,000 (0,50, 6,13) [n=6]	2,000 (0,50, 6,00) [n=5]
K_{el} (1/h)	0,003935 ± 0,0031363 [n=6]	0,001901 ± 0,00071255 [n=6]	0,001677 ± 0,00067543 [n=5]
$t_{1/2}$ (h)	272,6 ± 195,15 [n=6]	398,5 ± 112,66 [n=6]	459,2 ± 148,22 [n=5]
CL_{ss} (L/h)	17,65 ± 9,6843 [n=6]	8,473 ± 0,98033 [n=6]	8,744 ± 0,90047 [n=5]
V_{ss} (L)	5,427 ± 2,4446 [n=6]	4,788 ± 1,1813 [n=6]	5,816 ± 2,1556 [n=5]
DN $AUC_{mín}$ (µg*h/mL)	62,97 (51,4) [n=6]	118,7 (11,9) [n=6]	114,9 (10,6) [n=5]
DN $C_{máx,ss}$ (µg/mL)	0,4616 (19,5) [n=6]	0,5975 (11,5) [n=6]	0,6002 (13,9) [n=5]
$R_{ac,AUC}$	1,278 ± 0,51418 [n=6]	2,050 ± 0,14354 [n=6]	1,872 ± 0,16208 [n=5]
$R_{ac,Cmáx}$	1,297 ± 0,16900 [n=6]	1,630 ± 0,19500 [n=6]	1,511 ± 0,10221 [n=5]
RP-T	3,381 ± 1,9300 [n=6]	1,814 ± 0,11010 [n=6]	1,897 ± 0,18838 [n=5]
%FLUC	174,3 ± 107,19 [n=6]	75,58 ± 5,6244 [n=6]	83,10 ± 15,890 [n=5]

Se administraron dosis múltiples de los tratamientos como una infusión IV durante 30 minutos en la hora 0, en los días 1, 15 y 29.

Tratamiento: G = 50 mg A219 Q2W; H = 200 mg A219 Q2W; I = 500 mg A219 Q2W

Las AUC y $C_{máx}$ se presentan como media geométrica y %CV geométrico.

Los valores de $T_{máx}$ se presentan como mediana (mínimo, máximo).

Otros parámetros se presentan como media aritmética (± SD).

Tabla 59 Evaluación en estado estacionario de los valores de $C_{mín}$ de A219 en suero después de múltiples dosis de A219 Q2W administradas como infusión IV (MAD)

Tratamiento	**Día**	**Media geométrica de LS**	**Valor p**
G	$C_{mín}$ día 1	3,897	0,0952
		4,180	0,0075
	$C_{mín}$ día 2	0,189	.
H	$C_{mín}$ día 1	22,34	0,4891
		43,08	0,0004
	$C_{mín}$ día 2	14,88	.
I	$C_{mín}$ día 1	58,91	0,1052
		98,26	<0,0001
	$C_{mín}$ día 2	46,84	.

Se administraron dosis múltiples de los tratamientos como una infusión IV durante 30 minutos en la hora 0, en los días 1, 15 y 29.

Tratamiento: G = 50 mg A219 Q2W; H = 200 mg A219 Q2W; I = 500 mg A219 Q2W

Las concentraciones se transformaron por logaritmo natural antes del análisis.

Las medias geométricas de mínimos cuadrados (LSM) se obtuvieron mediante el exponencial de las LSM de ANOVA. El valor p corresponde al contraste de Helmert, es decir, la comparación de ese día frente al promedio de los días restantes.

Los valores de $C_{mín}$ en los días 1, 15 y 29 corresponden a la predosis en los días 15 y 29, así como la $C_{mín}$ derivada después de la dosificación en el día 29, respectivamente.

. = Valor faltante o no reportable.

Los resultados mostrados en las Figuras 27A y 27B, y las Tablas 55 a 59 demuestran que la farmacocinética del anticuerpo anti-TL1A (por ejemplo, A219) cumple con los estándares de

rendimiento de PK para un anticuerpo terapéutico y respalda la pauta posológica de fase 2 analizado en la Sección 5 (Ejemplos). La semivida después de una dosis de 500 mg cada dos semanas es de aproximadamente 19 días. En el perfil PK se observó una exposición proporcional a la dosis a dosis superiores o iguales a 100 mg.

Además, la unión al objetivo se evaluó determinando la concentración de TL1A soluble en el suero de los sujetos en los estudios clínicos. El anticuerpo anti-TL1A A219 proporcionado en el presente documento demostró una unión al objetivo sostenida, sólida y dependiente de la dosis, conforme se muestra en las Figuras 28A y 28B. La unión al objetivo determinada por el aumento de TL1A soluble en suero se maximizó con 200 mg de A219 Q2W a aproximadamente 45.000 pg/mL de sTL1A (Figura 28B). Tal unión al objetivo es más de 4 veces mayor que la observada en el anticuerpo de control anti-TL1A de referencia que solo se une a TL1A trimérico (secuencia de anticuerpo de control de referencia, cadena ligera SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383) (*véase* Banfield C, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2020;86:812-824; Danese S, *et al.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun 11;S1542-3565(21)00614-5; Danese S, *et al*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov;19(11):2324-2332.e6). Por lo tanto, el anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento que se une a TL1A tanto monomérico como trimérico proporciona una unión al objetivo superior que el anticuerpo anti-TL1A que se une solo a TL1A trimérico.

Adicionalmente, la inmunogenia del anticuerpo anti-TL1A se evalúa determinando el anticuerpo fármaco (ADA). A la dosis clínicamente relevante (1000 mg de SAD, 200 mg y 500 mg de MAD), la tasa de inmunogenia no superó el 20%. Por el contrario, la tasa de inmunogenia informada (p. ej., positividad de ADA) para el anticuerpo anti-TL1A de control de referencia (cadena ligera SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383) fue superior al 80 % a dosis similares tanto en voluntarios sanos normales como en pacientes con UC (véase Banfield C, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2020;86:812-824; Danese S, *et al.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun 11;S1542-3565(21)00614-5; Danese S, *et al*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov;19(11):2324-2332.e6). Los títulos de ADA observados en el ensayo clínico fueron inversamente proporcionales a la exposición de A219 y la positividad de

ADA solo ocurrió en concentraciones bajas de A219.

Para evaluar más a fondo el impacto potencial de ADA, también se determinaron los anticuerpos neutralizantes en el ensayo de fase I. La tasa de anticuerpos neutralizantes a la dosis clínicamente relevante fue poco común y se observó solo en 1 de 17 sujetos (6%) en los grupos de dosis clínicamente relevantes (1000 mg de SAD, 200 mg y 500 mg de MAD). La inmunogenia observada en el ensayo de fase I no fue clínicamente relevante en el sentido de que (1) el ADA no afectó la seguridad porque no hubo informes de reacciones de infusión durante todo el estudio, (2) el ADA no afectó la eliminación de A219 en el modelo farmacocinético poblacional y (3) el ADA no afectó la unión al objetivo porque no hubo un impacto manifiesto en la concentración de sTL1A, conforme se muestra en las Figuras 28A y 28B.

En resumen, el anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento posee una tolerabilidad y una seguridad favorables; la PK del anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento cumple con los estándares de rendimiento y respalda la pauta posológica de la fase 2; el anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento neutraliza tanto el TL1A trimérico activo como el TL1A monomérico inactivo, lo que lleva a una unión al objetivo aumentado y respaldado y potencialmente a una reducción más eficaz de TL1A activo en los tejidos; el anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento no desencadena inmunogenia que pueda afectar negativamente a su eficacia terapéutica.

Ejemplo 27: Validación adicional del modelado farmacocinético con base fisiológica (PBPK) y el modelado farmacocinético poblacional (popPK) con los resultados del ensayo clínico de fase I.

Según los datos de concentración de PK, PD y TL1A de los sujetos del ensayo clínico de fase I, se realizaron más modelados de PBPK, modelados de popPK y validación de los modelos. Conforme se describe más arriba (p. ej., en esta Sección 5 [Ejemplos]), los mecanismos clave incluidos en los modelos PBPK incluyen: compartimento central, periférico y de tejido enfermo (p. ej., intestino); síntesis y eliminación de TL1A, intercambio entre estados de trímeros y monómeros; síntesis de TL1A regulada por incremento en el tejido intestinal enfermo de

pacientes con EII; unión por A219 tanto al monómero como al trímero TL1A y unión de un anticuerpo de control de referencia solo al trímero TL1A; administración, distribución, eliminación no específica, y disposición del fármaco mediada por el objetivo mediado por TL1A de membrana para los anticuerpos anti-TL1A; distribución y eliminación de complejos ligados. Las entradas al modelo PBPK incluyen: (1) el anticuerpo anti-TL1A proporcionado en el presente documento se une tanto al monómero como al trímero de TL1A, mientras que el anticuerpo de control de referencia (cadena ligera SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383) se une solo al trímero de TL1A; (2) TL1A se sintetiza sistémicamente en el compartimiento periférico en sujetos sanos y en tejido intestinal inflamado, y la expresión tisular elevada de TL1A es causada por una síntesis aumentada de TL1A dentro del tejido enfermo; (3) el trímero de TL1A y el monómero de TL1A se intercambian en un equilibrio rápido, lo que da como resultado una proporción fija de estado estacionario de monómeros a trímeros; (4) los trímeros/monómeros de TL1A unidos al fármaco no cambian de forma; (5) el anticuerpo anti-TL1A se une al trímero o al monómero con el mismo Kd eficaz en un solo evento de unión; (6) el monómero y el trímero de TL1A libre se eliminan a diferentes velocidades; (7) el monómero de TL1A unido al anticuerpo y el trímero de TL1A unido al anticuerpo se eliminan a la misma velocidad; (8) el monómero de TL1A unido al anticuerpo y el trímero de TL1A unido al anticuerpo se distribuyen igual que el anticuerpo; el anticuerpo unido a la membrana de TL1A se internaliza a la misma velocidad que la membrana de TL1A. Los valores ejemplares de los diversos parámetros de anticuerpos anti-TL1A se describen en la Tabla 60.

Tabla 60. Parámetros utilizados en el modelado (fármaco=anticuerpo anti-TL1A)

Valor	**Descripción**
3	Volumen de circulación
13	Volumen intersticial sistémico
0,27 (6,6 h)	Semivida del trímero de TL1A libre
0,028 (40 min)	Semivida del monómero TL1A libre

0,6	Fracción de masa del trímero $\frac{\text{trímer}}{\text{trímer+monomer}}$
1,9	Escala de tiempo de distribución de TL1A en el compartimento de periféricos
1	Coeficiente de partición de TL1A en el compartimento periférico
0,1	TL1A unido a la membrana total (TMDD de membrana)
6	Velocidad de internalización del receptor libre
144	Peso molecular del fármaco (para la dosificación)
2,5	Tiempo medio de absorción (mAb habitual) para dosificación SC
0,5	Biodisponibilidad para dosificación SC
0,05	Afinidad de unión de fármacos a TL1A
1	Capacidad del fármaco para unirse al monómero de TL1A
21	Semivida de eliminación lineal del fármaco
35	Escala de tiempo de distribución del fármaco en el compartimento periférico
0,2	Coeficiente de partición del fármaco en el compartimento periférico
35	Escala de tiempo de distribución del complejo fármaco:TL1A en el compartimento periférico
0,2	Coeficiente de partición del complejo fármaco:TL1A en el compartimento periférico
1,1	Semivida de eliminación lineal del complejo fármaco:trímero
1,1	Semivida de eliminación lineal del complejo fármaco:monómero
225	Concentración inicial de TL1A total
12,95	Volumen intersticial sistémico menos volumen del intestino enfermo
0,05	Volumen del intestino enfermo suponiendo una afectación del 50% del colon con un volumen intersticial de colon de 100 mL (Shah y Betts)
20	Aumento molar de veces en la velocidad de síntesis de TL1A en el tejido

	intestinal enfermo en comparación con la velocidad de síntesis periférica
35	Escala de tiempo de distribución del fármaco en el compartimento intestinal
0,04	Coeficiente de partición del fármaco en el compartimento intestinal
35	Escala de tiempo de distribución del complejo fármaco:TL1A en el compartimento intestinal
0,04	Coeficiente de partición del complejo fármaco:TL1A en el compartimento intestinal
225	Concentración inicial de TL1A total (enfermedad)

Para la validación del modelo, el modelo se ajustó a los datos de SAD y se comparó con los datos Q2W del ensayo clínico de fase I con A219. Como se muestra en las Figuras 29A y 29B, el modelo se ajustó a datos de dosis única ascendente de A219 con un acuerdo razonable. Además, como se muestra en las Figuras 29C y 29D, el modelo pudo capturar numerosos datos de dosis ascendentes de A219 sin ajuste adicional, lo que indica la compatibilidad y solidez del modelo. De manera similar y sin ajuste adicional, el modelo capturó los datos de un anticuerpo de control de referencia que se une solo al trímero de TL1A (cadena ligera SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383) con respecto a (1) datos de dosis única ascendente de fase I (Figuras 29E y 29F), (2) datos de dosis ascendente múltiple de fase I (Figuras 29G y 29H), y (3) datos de fase II sobre PK y concentraciones totales de sTL1A (Figuras 29I y 29J) (Banfield C, *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2020;86:812-824. Danese S, *et al.* :Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov;19(11):2324-2332.e6, Hassan-Zahraee M, *et al.* Inflammatory Bowel Diseases 2021, XX, 1-13). Luego, se calibraron los parámetros específicos de IBD para capturar las concentraciones de TL1A en tejido libre en el intestino (Figura 29K) como se observa con el anticuerpo de control de referencia (cadena ligera SEQ ID NO: 382, y cadena pesada de la SEQ ID NO: 383) en ensayos clínicos. Como tal, el modelo fue validado con los datos del ensayo clínico.

Este modelo validado se puede utilizar para determinar la dosis con el fin de reducir la concentración de TL1A libre en el tejido enfermo del paciente por debajo de la concentración de TL1A del tejido correspondiente en un sujeto sano, de manera similar a la descrita arriba en los Ejemplos 20 y 21. Figura 30A y 30B muestran ejemplos de tales dosis determinadas a partir del modelo validado que pueden llevar la concentración de TL1A libre en el tejido enfermo del paciente por debajo de la concentración de TL1A del tejido correspondiente en un sujeto sano (IV_4×= dosis de carga de 1000 mg, 3 × 500 mg en los días 14, 42, 70; dosis SC de 240 mg Q1W o Q2W).

El modelo validado también confirmó que los anticuerpos anti-TL1A que se unen tanto al monómero como al trímero de TL1A pueden involucrar más TL1A en circulación y dar como resultado una mayor reducción de TL1A en el tejido enfermo que los anticuerpos anti-TL1A que solo se unen al trímero de TL1A. En una comparación directa en el modelo validado, los anticuerpos anti-TL1A que se unen tanto al monómero como al trímero de TL1A involucraron más TL1A en circulación que los anticuerpos anti-TL1A que solo se unen al trímero de TL1A, conforme se muestra en la Figura 30C, con la relación de acumulación de circulación de TL1A determinada en 3,5 veces. En una comparación directa en el modelo validado, los anticuerpos anti-TL1A que se unen tanto al monómero del TL1A como al trímero del TL1A también dieron como resultado un mayor porcentaje de reducción del TL1A en el tejido enfermo (una reducción de aproximadamente del 100% desde el día 0) en comparación con anticuerpos anti-TL1A que solo se unen al trímero del TL1A, conforme se muestra en la Figura 30D. Debido a que el tejido enfermo de los pacientes con IBD a menudo produce 20, 30, 40, 50, 60, 70 o incluso 100 veces más TL1A, conforme se muestra en los Ejemplos 20 y 21 anteriores, un bajo punto porcentual de producción residual de TL1A en el tejido enfermo de los pacientes aún pueden tener una concentración patológica de TL1A.

De manera similar, el modelo popPK se ajustó y validó con los datos del ensayo clínico de fase I. Brevemente, se estableció el modelo popPK de 2 compartimentos para A219 con eliminación lineal y no lineal (disposición del fármaco mediada por el objetivo) conforme se muestra en la Figura 31A y como se describe arriba. No se encontraron covariables que

tuvieran un efecto clínicamente relevante en los parámetros PK. El modelo popPK se ajustó adecuadamente a los datos del ensayo clínico de fase I y predijo de manera confiable los datos de concentración de A219 y TL1A en la población analizada, conforme se muestra en las Figuras 31B-31E. Además, no hubo un sesgo evidente entre las concentraciones previstas y observadas de A219 y TL1A (Figuras 31B-31E).

Una vez validado el modelo popPK, se utilizó el modelo popPK para determinar las concentraciones de A219 y TL1A bajo diversas pautas posológicas. El modelo popPK validado confirmó la dosis para alcanzar las cantidades de concentración de anticuerpos anti-TL1A y unión de TL1A en el suero (concentración total de TL1A soluble en circulación) con el fin de reducir la concentración de TL1A en el tejido enfermo por debajo de la de un sujeto sano, conforme se muestra en las Figuras 32A-32H.

Tabla 9B. Fc y regiones constantes

SEQ ID NO: 319 Constante de cadena ligera RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 320 constante IgG1 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 321 constante IgG1 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 322 constante IgG1 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 323 Fc1 (L235E) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 324 Fc2 (L235E) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 325 Fc3 (L235E) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELEG

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 326 Fc4 (L234A, L235A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 327 Fc5 (L234A, L235A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 328 Fc6 (L234A, L235A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 329 Fc7 (L234A, L235A, G237A)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 330 Fc8 (L234A, L235A, G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 331 Fc9 (L234A, L235A, G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 332 Fc10 (L234A, L235A, P329G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 333 Fc11 (L234A, L235A, P329G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 334 Fc12 (L234A, L235A, P329G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 335 Fc13 (L234F, L235E, P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 336 Fc14 (L234F, L235E, P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR

EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 337 Fc15 (L234F, L235E, P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 338 Fc16 (L234A, L235E, G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 339 Fc17 (L234A, L235E, G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 340 Fc18 (L234A, L235E, G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 341 Fc19 (L234A, L235E, G237A, P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 342 Fc20 (L234A, L235E, G237A, P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 343 Fc21 (L234A, L235E, G237A, P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO: 344 Fc22 (L234A, L235A, P329A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 345 Fc23 (L234A, L235A, P329A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 346 Fc24 (L234A, L235A, P329A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 347 Fc25 (D265A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 348 Fc26 (D265A)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 349 Fc27 (D265A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 350 Fc28 (N297G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 351 Fc29 (N297G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 352 Fc30 (N297G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 353 Fc31 (D265A, N297A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 354 Fc32 (D265A, N297A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 355 Fc33 (D265A, N297A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR

EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 356 Fc34 (D265A, N297G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 357 Fc35 (D265A, N297G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 358 Fc36 (D265A, N297G) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 359 Fc37 (L235A, G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 360 Fc38 (L235A, G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 361 Fc39 (L235A, G237A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 362 Fc40 (IgG4) ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 363 (P329A) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 364 (L234E, L235F, P331S) ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**EF**G GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA**S**IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 365 (S228P) ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 366 (S228P, L235E) ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 367 (S228P, F234A, L235A)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 368 (L234A, L235A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**G GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 369 (L235E) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL**E**GG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 370 (L234A, L235A, G237A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**G**A** PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 371 (L234A, L235E, G237A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AE**G**A** PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 372 (L234A, L235A, P329A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**AA**G GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 373 (L234A, L235A, P329G) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 374 (P329A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 375 (L234E, L235F, P331S) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**EF**GG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA**S**IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 376 (D265A, N297G) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV**A**VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY **G**STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 377 (N297G) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY **G**STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 378 (S228P) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 379 (S228P, L235E) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 380 (S228P, F234A, L235A) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVKQRPGQGLEWMGRIDPASGH TKYDPKFQVRVTITRDTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 381 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 382 (Cadena ligera de anticuerpo de control que se une solo al trímero TL1A) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 383 (Cadena pesada de anticuerpo de control que se une solo al trímero TL1A)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYDFTYYGISWVRQAPGQGLEWMGWISTYNGNT
HYARMLQGRVTMTTDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCARENYYGSGAYRGGMDVWG
QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

La descripción anterior de varias realizaciones conocidas por el solicitante en el momento de presentar la solicitud se ha presentado y está destinada a fines ilustrativos y descriptivos. La presente descripción no pretende ser exhaustiva ni limitarse a la forma precisa divulgada y son posibles muchas modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores. Las realizaciones descritas sirven para explicar principios y aplicaciones prácticas, y para permitir que otros expertos en la técnica utilicen las diversas realizaciones, opcionalmente con diversas modificaciones, según sean adecuadas para el uso particular contemplado. Por lo tanto, se pretende que la divulgación no se limite a las realizaciones particulares divulgadas.